

T 23544

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



\* 5 3 0 9 8 6 4 7 4 4 \*

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

X-53-382571-6

# **TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES:**

## **ULTRAESTRUCTURA, INMUNOHISTOQUIMICA Y CORRELACION ANATOMOCLINICA**

**Autor: M<sup>a</sup> Fernanda Relea Calatayud**

**Directores: Dr. M. A. Martínez González**

**Dr. C. Ballestín Carcavilla**

MADRID 1999

23544



BIBLIOTECA

## **ABREVIATURAS.**

- ABD. : Abdominal
- ACT. : Actina
- CGA/HPF : Campo de gran aumento
- DESM. : Desmina
- DIG. : Digestiva
- E. A. PULMON : Edema agudo de pulmón
- ENS : Enolasa neuronal específica
- EPITEL. : Epitelioide
- FUSOCEL. : Fusocelular
- GANT: Tumor del plexo nervioso autonómico
- GFAP: Proteína ácida glial fibrilar
- GIST: Tumor estromal gastrointestinal
- H&E: Hematoxilina-eosina
- HGIA. : Hemorragia
- HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana
- HTA: Hipertensión arterial
- I. DELGADO: Intestino delgado
- I. GRUESO: Intestino grueso
- MOD. : Moderado
- NOS: Sin signos de diferenciación
- PCNA: Antígeno nuclear de proliferación celular
- PROLONG. : Prolongaciones
- Q. : Citoqueratinas
- QT: Quimioterapia
- SIN. : Sinaptofisina
- VEB: Virus de Epstein Barr
- VIM. : Vimentina

*A Pepe y Encarni*

## ***AGRADECIMIENTOS***

En primer lugar, quisiera dar las gracias a los directores de esta tesis, los doctores M.A. Martínez y C. Ballestín por haber sido los motores principales de la misma así como por su apoyo y dedicación que han sido fundamentales para llevar a buen puerto una tarea tan compleja,

A Belén Fernández, por su labor desinteresada en la consecución de esta tesis así como por su inestimable apoyo en todo momento,

A Rosa, Paco, Angel, M<sup>a</sup> Jesús y Antonio, todos ellos compañeros del departamento de Anatomía Patológica del Hospital "12 de Octubre" y sin cuya labor esta tesis no habría podido realizarse,

Al resto del personal facultativo y no facultativo del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital "12 de Octubre" por su apoyo constante en todo momento y por sus múltiples enseñanzas durante los años que pasé allí y que luego me han servido para llevar a cabo este trabajo,

A Marce Morlesín y a M<sup>a</sup> Paz Hernández por su colaboración desinteresada en esta tesis y a todos los compañeros del Hospital de Llerena en Badajoz desde dónde se fraguó una gran parte de este proyecto,

A los Dres. M<sup>a</sup> Paz Ortega (Segovia), Luis Cortés (Móstoles), Fernando López Ríos (Leganés) y Paloma Ramos (Alcalá de Henares)



que fueron tan amables de proporcionarme los datos clínicos de aquellos pacientes correspondientes a sus respectivos hospitales con gran prontitud y de forma muy completa,

A mis compañeros del Hospital de Albacete por su colaboración y ayuda,

Y finalmente, a mi familia que ha tenido que sufrir con paciencia los múltiples avatares por los que ha pasado la confección de esta tesis y sin cuyo apoyo incondicional no habría podido culminarla.

## **INDICE**

<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
1. ANTECEDENTES HISTORICOS.....	1
2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	4
3. ESTUDIOS INMUNOHISTOQUIMICOS.....	8
4. ESTUDIOS ULTRAESTRUCTURALES.....	13
5. COMPORTAMIENTO BIOLOGICO.....	17
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>23</b>
1. MATERIAL.....	24
2. METODOS.....	26
2.A. Protocolo clínico.....	26
2.B. Protocolo anatomopatológico.....	27
A. Estudios Macroscópicos.....	27
B. Estudios Microscópicos.....	27
C. Estudios Ultraestructurales.....	28
D. Estudios Inmunohistoquímicos.....	30
2.C. Análisis estadístico.....	32
I. Estadística descriptiva.....	33
II. Estadística analítica.....	33
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
1. RESULTADOS CLINICOPATOLOGICOS.....	37
* Clínica.....	37
* Hallazgos morfológicos.....	43
* Hallazgos ultraestructurales.....	45
* Hallazgos inmunohistoquímicos.....	49
2. RESULTADOS ESTADISTICOS.....	51
2.1. Supervivencia global.....	51
2.2. Edad.....	53
2.3. Sexo.....	56
2.4. Localización del tumor.....	58
2.5. Sintomatología.....	61
2.6. Tratamiento.....	65

2.7. Diámetro máximo tumoral.....	67
2.8. Celularidad.....	69
2.9. Atipia celular.....	71
2.10. Mitosis.....	73
2.11. Tipo celular predominante.....	75
2.12. Necrosis.....	77
2.13. Infiltración de mucosa.....	79
2.14. Diagnóstico ultraestructural.....	81
2.15. Organelas citoplasmáticas.....	83
2.16. Mitocondrias.....	85
2.17. Vesículas de pinocitosis.....	87
2.18. Gránulos neurosecretores.....	89
2.19. Prolongaciones dendríticas.....	91
2.20. Uniones primitivas.....	93
2.21. Lámina externa.....	95
2.22. Matriz extracelular.....	97
2.23. CD34.....	99
2.24. Ki67.....	101
2.25. Análisis multivariante. Regresión de Cox.....	103
<b>DISCUSION.....</b>	<b>105</b>
1. REVISION DE LA LITERATURA.....	106
1.1. Generalidades.....	106
1.2. Tumores estromales gastrointestinales.....	108
1.3. Inmunohistoquímica de los GISTs.....	115
1.4. Ultraestructura de los GISTs.....	117
1.5. Histogénesis.....	119
1.6. Evolución.....	120
1.7. Tratamiento.....	128
2. SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	130
3. EDAD.....	132
4. SEXO.....	133
5. LOCALIZACION DEL TUMOR.....	135
6. SINTOMATOLOGIA.....	139
7. TRATAMIENTO.....	142
8. RECIDIVAS Y METASTASIS.....	143
9. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS.....	145
9.1. Diámetro máximo tumoral.....	145
9.2. Celularidad.....	147
9.3. Atipia celular.....	148
9.4. Mitosis.....	148

## Indice

9.5. Necrosis.....	149
9.6. Tipo celular predominante.....	150
9.7. Infiltración mucosa.....	151
9.8. Otros hallazgos histopatológicos.....	153
10. HALLAZGOS ULTRAESTRUCTURALES.....	156
11. HALLAZGOS INMUNOHISTOQUIMICOS.....	161
CONCLUSIONES.....	166
BIBLIOGRAFIA.....	169
ICONOGRAFIA.....	206

## **INTRODUCCION**

## 1. ANTECEDENTES HISTORICOS.

Los tumores estromales gastrointestinales (GISTs) constituyen la categoría más amplia de neoplasias primarias no epiteliales del tracto gastrointestinal. Forman un grupo mal definido de lesiones que surgen de la pared del tubo digestivo. El término tumor estromal gastrointestinal es algo ambiguo. En los textos clásicos de Anatomía Patológica los tumores de apariencia no epitelial ni carcinoide se incluían en el grupo de los sarcomas<sup>1</sup>. La literatura posterior diferencia ya tumores malignos de benignos y reconoce diversas estirpes: fibromas, neurofibromas, leiomiosarcomas, sarcomas polimorfos, etc.<sup>2,3</sup>.

En el presente trabajo incluimos bajo el término tumor estromal gastrointestinal a todos aquellos tumores del tubo digestivo de aparente origen no epitelial con patrón fusiforme o epitelioides y con imagen mesenquimal descartando los carcinomas con imagen sarcomatoide y los carcinosarcomas. Como se discutirá más adelante, el término mesenquimal debe entenderse sólo como descriptivo y no como sinónimo de mesodérmico ya que en algunos casos se supone un origen neural.

En 1941 Golden y Stout<sup>4</sup> publicaron la serie más larga obtenida hasta entonces de tumores del músculo liso gastrointestinal indicando que su apariencia histológica no se relacionaba con su comportamiento biológico. Excluyendo el miometrio uterino, el tracto alimentario es la localización más frecuente de neoplasias del músculo liso<sup>5</sup>. Martin y col.<sup>6</sup> en 1960

reconocieron esta entidad por primera vez en el estómago denominándoles "tumores mioides intramurales". Posteriormente Stout<sup>7</sup> en 1962 habló de tumores bizarros del músculo liso del estómago e introdujo el término "leiomioblastoma". Durante años se denominaron leiomiomas y leiomiosarcomas si estaban compuestos por células fusiformes y leiomioblastomas benignos o malignos si estaban compuestos por células epitelioides. En realidad, sólo una minoría de estas lesiones, principalmente aquellas confinadas al esófago y al recto, han demostrado corresponder a neoplasias maduras bien diferenciadas como leiomiomas o leiomiosarcomas del tipo convencional<sup>8</sup>.

La mayoría de los GISTs han sido, pues, clasificados tradicionalmente como tumores del músculo liso<sup>9-17</sup>. Sin embargo, ya Mazur and Clark<sup>18</sup>, estudiando la histogénesis de estos tumores demostraron la existencia de algunos tumores con diferenciación schwanniana tanto a nivel ultraestructural como inmunohistoquímico. Ellos propusieron el término "tumores estromales gástricos" para el grupo completo de tumores tanto fusocelulares como epitelioides que tenían una histogénesis incierta.

La identificación en 1984, a partir de la descripción de Herrera y col.<sup>19</sup>, de los tumores del plexo nervioso autonómico gastrointestinal (GANT) supuso la necesidad del estudio ultraestructural de este tipo de tumores. Herrera y col. los denominaron "plexosarcomas". En 1986, Walter y Dvorak<sup>20</sup> cambiaron

dicha denominación por la más correcta de tumores del plexo nervioso autonómico gastrointestinal, ya que este término identificaba la célula de origen de forma más precisa que el término descriptivo de plexoma o plexosarcoma. Posteriormente a la descripción original se publicaron varias series de este tipo de tumores<sup>20-31</sup>. Los GANT no se distinguían del resto de los GISTs histológicamente y su diagnóstico debía realizarse mediante estudio ultraestructural.



## **2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA.**

El origen de los GISTs sigue siendo objeto de discusión. Los primeros investigadores se basaron en los hallazgos macro y microscópicos para encontrar la línea de diferenciación celular en los GISTs<sup>4,32-34</sup>. Pike<sup>35</sup> considera que representan tumores relativamente indiferenciados que pueden expresar varios antígenos dependiendo de su localización en el tracto gastrointestinal. La gran mayoría de estas lesiones muestra al menos características de diferenciación a músculo liso aunque sean parciales o incompletas. Se piensa que tales tumores derivan de células mesenquimales pluripotenciales del tracto gastrointestinal con capacidad de diferenciación parcial, incompleta o terminal en una larga variedad de líneas celulares, incluyendo neural, ganglionar y miogénica.

El comportamiento biológico puede estar relacionado con la línea de diferenciación de cada neoplasia. Así, por ejemplo, los schwannomas muestran un curso clínico favorable, los tumores del plexo mientérico son más agresivos y el comportamiento de los GISTs de tipo miogénico depende más bien de los criterios histológicos de malignidad.

Por tanto, tras los estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos, los GISTs se dividen actualmente en cuatro categorías mayores:

- Tumores con diferenciación hacia músculo liso. Expresan actina de músculo liso y desmina y ultraestructuralmente presentan vesículas pinocíticas, acúmulos densos subplasmalemales y microfilamentos citoplásmicos con densificaciones focales. Estos tumores constituyen la gran mayoría. Teóricamente surgirían de la muscular propia, la muscularis mucosae o de las células musculares lisas de los vasos.

- Tumores con diferenciación aparentemente neural. Ultraestructuralmente muestran características pseudoneuronales como los largos procesos citoplasmáticos que semejan axones, uniones celulares primitivas, microtúbulos dispersos del tipo neurotúbulos y gránulos de tipo neurosecretor "dense-core". Se considera que proceden de las células neurales del plexo autonómico mientérico por lo que se han denominado tumores del plexo nervioso autonómico gastrointestinal (GANT) o plexosarcomas. Además de estos, se consideran también con diferenciación "neural" los tumores derivados de vainas nerviosas (Schwannomas, neurofibromas, etc.) y los derivados del sistema cromafín.

- Tumores que presentan diferenciación dual hacia músculo liso y elementos neurales.

- Tumores sin diferenciación hacia ningún tipo de células incluso tras estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos. Muchos de estos tumores son positivos con

CD34.

En 1987, Saul y col.<sup>36</sup> revisando la literatura sugieren que varias células deben ser consideradas como posibles progenitoras de los GISTs:

1. La célula intersticial de Cajal. Esta célula existe en humanos en la denominada capa especializada del intestino delgado y en el espacio entre ella y la porción más interna de la capa muscular circular<sup>37</sup>. Posee una lámina basal discontinua y un número variable de filamentos finos e intermedios en el estudio con microscopía electrónica. Esta imagen no es muy diferente de las de algunas células de los GISTs. Células similares se han observado en la región de la unión gastroesofágica y se cree que tienen una función de marcapasos<sup>38</sup>.

2. La célula de Schwann. La prominente positividad para proteína S-100, observada en algunos casos de GISTs por Pike y col.<sup>35</sup> y Mazur y col.<sup>18</sup> sugiere que la célula de Schwann puede dar lugar ocasionalmente a GISTs.

3. Glia entérica/células perineurales. Mazur y Clark<sup>18</sup> sugirieron la posibilidad de que los GISTs derivaran de la glia entérica, es decir, de las células de soporte de los plexos de Meissner y de Auerbach. La naturaleza exacta de estas células es desconocida. Ultraestructuralmente contienen numerosos haces de filamentos de 10 nm. o "gliofilamentos" y a menudo poseen largos procesos ramificados. Inmunohistoquímicamente estas células son

S-100 positivas y también contienen GFAP y probablemente representan células de Schwann no mielinizantes, aunque estos estudios han sido realizados en ratas y parece ser que la glia humana y la de rata no son completamente idénticas. Por ello, la ausencia de inmunorreactividad para GFAP en los GISTs no descarta que tengan un origen en la glia entérica. Mazur y Clark<sup>18</sup> postularon que los GISTs podían derivar de células perineurales, que eran S-100 negativas o de una población mixta de células similares a las del neurofibroma, posibilidad que no podría excluirse.

4. Células musculares lisas. Se podría pensar que los GISTs en su mayor parte proceden de la muscular propia o de la muscularis mucosae pero, en general, sólo los tumores esofágicos y colorrectales muestran positividad para todos los marcadores musculares lisos. Generalmente los tumores localizados en estas dos zonas suelen estar mejor diferenciados que los del resto del tracto gastrointestinal por causas desconocidas<sup>36</sup>.

### **3. ESTUDIOS INMUNOHISTOQUIMICOS.**

Durante la última década los numerosos estudios inmunohistoquímicos de los tumores estromales gastrointestinales han generado datos controvertidos respecto a la diferenciación de estas neoplasias. Muchas de las variaciones en los resultados pueden atribuirse a diferencias técnicas o interpretativas entre los diversos investigadores<sup>39</sup>. La inmunorreactividad suele verse muy influenciada por la fijación del tejido, la elección del anticuerpo primario, la dilución, el tiempo de incubación y el desarrollo del cromógeno. Sin embargo, incluso cuando todos los factores técnicos eran constantes persistían diferencias. Pero a pesar de sus limitaciones se han alcanzado algunas conclusiones respecto al inmunofenotipo de los GISTs.

El marcador dominante es la vimentina, una proteína no específica que está presente en fibroblastos así como en gran variedad de otras células. Los diversos estudios no han demostrado diferencias significativas en el inmunofenotipo de los tumores malignos y benignos<sup>40</sup>.

Franquemont<sup>39</sup> realiza un resumen de los diversos hallazgos inmunohistoquímicos en los GISTs y considera que casi todos eran vimentina-positivos y un porcentaje significativo (casi un 70%) mostraban diferenciación miógena. La mayoría de los estudios no encontró diferencias entre tumores epitelioides y fusocelulares.

Algunos de los especímenes vimentina-negativos podían representar especímenes pobremente preservados con una pérdida de antigenicidad<sup>41</sup>. Menos de la tercera parte de los GISTs eran inmunorreactivos para desmina, mientras que casi las tres cuartas partes eran actina músculo-específica (MSA) positivos<sup>42,43</sup>. Actina de músculo liso (SMA) se observó en la mitad de los casos. Algunos autores<sup>35,44</sup> han intentado correlacionar el inmunofenotipo con la localización anatómica específica de los GISTs. Según Franquemont y col.<sup>45</sup> todos los GISTs que sólo demostraron positividad para vimentina eran malignos.

La detección inmunohistoquímica de diferenciación neural en los GISTs ha sido observada con mucha menor frecuencia que la miógena. La positividad para S-100 ha sido descrita en un 15% de 827 tumores<sup>39</sup>. Se ha sugerido por algunos autores<sup>35,36,46-48</sup> que las raras células positivas para S-100 representaban células neurales atrapadas por el tumor, ya que en la mayoría de los casos eran tumores con inmunorreactividad difusa para antígenos musculares. La negatividad para anticuerpos musculares y la positividad difusa para S-100 y Leu-7 se ha visto en schwannomas del tracto gastrointestinal<sup>49</sup> y varios schwannomas han sido incluidos en estudios inmunohistoquímicos de los GISTs<sup>18,35,47,50,51</sup>. Para Hurliman y col.<sup>51</sup> no se han observado tumores neurales en esófago o recto pero son más del 11% de los tumores gástricos y del 18% de los de intestino delgado.

Otros marcadores neurales que se han empleado han sido la

enolasa neuronal-específica (NSE) y el PGP 9.5<sup>46,51-55</sup> los cuales en ausencia de inmunorreactividad con anticuerpos musculares, sugieren diferenciación neural. Sin embargo, estos anticuerpos no son específicos y pueden reaccionar con tumores del músculo liso<sup>54-56</sup>. Los GISTs han sido generalmente negativos para proteína ácida glial fibrilar (GFAP), cromogranina y sinaptofisina aunque en ocasiones ha sido descrita inmunorreactividad en determinadas células para GFAP y cromogranina<sup>36,45,46,48,50,54,57,58</sup>.

También se ha observado expresión de CD34 en los GISTs<sup>59-61</sup>. Se cree que sólo se expresa en los GISTs derivados de células mesenquimales primitivas<sup>62,63</sup> ya que se ha visto que los leiomiomas o schwannomas típicos son claramente negativos. Según Monihan y col.<sup>61</sup> la presencia de positividad para CD34 en un GIST tiende a estar asociada con un fenotipo muscular liso pero otros autores<sup>64,65</sup> han descrito su presencia en un elevado porcentaje de GANT por lo que consideran que el CD34 no sirve para discriminar entre GANT y el resto de los GISTs. Para estos autores<sup>64</sup> la negatividad para CD34 en alguno de sus casos estaría relacionada con características malignas ya que los tumores neurogénicos periféricos muestran una correlación inversa entre su nivel de expresión de CD34 y su grado de malignidad<sup>66</sup>. Ultimamente se ha descrito un marcador para los GISTs que según ciertos autores<sup>67</sup> es más específico que el CD34: el CD117.

En los tumores con importantes áreas mixoides se ha observado que no expresan actina músculo-específica ni desmina

pero si S-100<sup>35</sup>. Sin embargo, en estudios más recientes se ha visto una intensa positividad para vimentina, ocasional para actina músculo-específica y negatividad para S-100 en este tipo de casos<sup>68</sup>.

Los tumores del plexo nervioso autonómico mientérico (GANT) son invariablemente positivos con vimentina y negativos con actina músculo-específica y desmina. Se ha observado que la ausencia de vainas perineurales y endoneurales y la falta de colágeno son algunas de las diferencias entre el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso periférico<sup>69</sup>. Los vasos capilares se sitúan en el exterior del plexo entérico, cuyos principales componentes son células ganglionares con sus axones y dendritas y células gliales de soporte Schwann-like. Se ha observado<sup>64,70</sup> que las células ganglionares del plexo de Auerbach son inmunorreactivas para NSE y neurofilamentos. La sinaptofisina es débilmente positiva y la cromogranina consistentemente negativa. La positividad para vimentina estaba presente de forma difusa en la mayoría de los tipos celulares.

Por tanto, el perfil inmunohistoquímico de la mayoría de los GANT publicados hasta ahora muestra que la mayor parte de los tumores es positiva para vimentina y NSE mientras que la positividad para sinaptofisina, neurofilamentos, cromogranina y S-100 suele ser variable<sup>45,64</sup>. La no-especificidad de este perfil inmunohistoquímico hace necesario el estudio ultraestructural para el diagnóstico de los GANT.



Los schwannomas del tracto gastrointestinal tienen reactividad habitual para S-100 y Leu-7 (HNK-1) mientras que los schwannomas malignos<sup>71</sup> sólo son positivos en un 50% de los casos. El Leu-7 es un marcador de superficie de linfocitos (células natural killer) pero también reacciona con la proteína asociada a la mielina<sup>72</sup>. La laminina, un constituyente de la membrana basal, está presente de forma constante en estos tumores<sup>72</sup>. También son positivos con GFAP<sup>72-75</sup>. Estos tumores difieren inmunohistoquímicamente de los neurofibromas.

#### **4. ESTUDIOS ULTRAESTRUCTURALES.**

Los estudios de microscopía electrónica de los GISTs demostraron que algunos, pero no todos, contenían una variedad de hallazgos ultraestructurales que eran típicos del músculo liso. Muchos investigadores observaron la presencia de filamentos finos, cuerpos densos, lámina basal, vesículas pinocíticas y placas de unión subplasmalemal en los GISTs tanto con citología epitelioides como fusocelulares<sup>5,18,47,50,52,53,57,76-94</sup>. Sin embargo, Welsh and Meyer<sup>78</sup> vieron que la mayoría de las células de los tumores gástricos no mostraban características específicas de músculo liso. Sugirieron una posible relación con las células de Schwann o bien que se tratara de una "desdiferenciación" de las células tumorales posiblemente relacionada con su potencial maligno.

Los GANT (tumores del plexo nervioso autonómico) no se distinguen del resto de los GISTs histológicamente y su diagnóstico tiene que llevarse a cabo por medio del estudio ultraestructural.

Se consideran como origen de estos tumores las neuronas o células ganglionares de los plexos submucoso de Meissner o mientérico de Auerbach. Con menos frecuencia se han considerado también como lugar de origen los plexos de la capa muscular circular (plexo muscular profundo) y el plexo subseroso<sup>95</sup>. Los

plexos mientéricos son parte del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático). Los ganglios de los plexos entéricos contienen grupos de neuronas rodeados por procesos dendríticos y axonales y procesos de células satélites<sup>95</sup>. En el estudio ultraestructural<sup>96</sup>, el plexo mientérico tiene elongaciones axonales periféricas con vesículas sinápticas electrolúcidas de 35-60 nm, ensanchamientos axonales con vesículas de 40-60 nm y gránulos dense-core de 85-160nm, y varicosidades axonales adrenérgicas que llevan una mezcla de vesículas vacías y gránulos dense-core redondeados, acampanados y oblongos que miden de 40 a 130 nm. Cualquiera de estas estructuras puede ser encontrada en los tumores GANT.

Se ha observado<sup>64</sup> que los GANT llegan a ser hasta el 42 % de los GISTs en ciertas referencias bibliográficas. Según estos autores el diagnóstico ultraestructural de los GANT necesita un mínimo de tres cortes ultrafinos examinados e incluso en ocasiones hasta 6 cortes para detectar los hallazgos diagnósticos de estos tumores.

Ultraestructuralmente se caracterizan por:

- a) Procesos citoplasmáticos axon-like que contienen filamentos intermedios, microtúbulos y unos pocos gránulos dense-core;
- b) Estructuras sinapsis-like con gránulos dense-core y

vesículas vacías;

- c) Falta de lámina basal acompañante y
- d) Ausencia de diferenciación miógena<sup>22,25-27,97</sup>.

Otro hallazgo ultraestructural en los GANT es la presencia de fibrillas de colágeno modificado, intercelular y curvilíneal (fibras "SKEINOIDES")<sup>26,27,98</sup>. Estas fibras corresponden a unos glóbulos eosinófilos que se habían descrito en los cortes con H&E de algunos GISTs<sup>26,76,99</sup> y que son fuertemente PAS-positivos y se tiñen en azul con la tinción del tricrómico<sup>26</sup>.

Ultraestructuralmente dichas fibras muestran la típica periodicidad de 64 nm. del colágeno, se extienden entre los espacios intercelulares del tumor y forman agregados nodulares que corresponden a los glóbulos eosinófilos observados microscópicamente. A bajo aumento semeja una enredada madeja ("skein") de hilos de bordes desflecados. Inmunohistoquímicamente estas estructuras son negativas para el colágeno tipo IV y la laminina<sup>27</sup>. Las fibras skeinoides fueron descritas por primera vez por Min<sup>100</sup> en 1979; este autor ha sugerido que tales fibras son un marcador ultraestructural relativamente específico de tumores neurogénicos<sup>27</sup> ya que han sido encontradas también en tres tipos de tumores neurogénicos fusocelulares (un neuroma del acústico, un neurofibroma faríngeo y un plexosarcoma del mesenterio)<sup>101</sup>. Tsang<sup>102</sup> ha sugerido que la capacidad de los GANT para producir sustancia extracelular aumenta progresivamente con su grado de diferenciación, lo cual ha sido también observado por otros autores<sup>64</sup>. Por eso, las fibras skeinoides parecen ser un

ingrediente constante de los GANT siendo más evidentes en aquellos ejemplos más pequeños y mejor diferenciados. Otros autores<sup>103</sup> han observado que la ausencia de fibras skeinoides en un tumor es signo de mal pronóstico.

Por su parte, los tumores con diferenciación muscular lisa se caracterizan por la presencia en los citoplasmas celulares de:

- Filamentos finos con cuerpos densos
- Uniones primitivas
- Vesículas de pinocitosis y
- Lámina externa discontinua.

Finalmente los tumores derivados de vaina nerviosa se caracterizan por<sup>104,105</sup>:

- En los tumores benignos existe una mezcla variable de células de Schwann, fibroblastos y células perineurales,
- En los tumores malignos hay una proliferación de células indiferenciadas entre la que se observa:

- a) Ausencia de otras diferenciaciones (músculo liso, neuronal, etc.)
- b) Diferenciación hacia células de Schwann (prolongaciones interdigitadas, pseudomesoaxones, lámina externa)
- c) Diferenciación perineural: Prolongaciones delgadas dispuestas en paralelo, con pinocitosis y lámina externa).

## 5. COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO.

En cuanto a la EVOLUCION de los GISTs muchos estudios han intentado conseguir las claves para diferenciar los tumores benignos de los malignos<sup>106-118</sup> y predecir su pronóstico. Un problema recurrente en tales estudios es que muchos tumores histológicamente benignos eran clínicamente malignos mientras que otras neoplasias histológicamente malignas eran clínicamente benignas. Por ello, los investigadores han continuado activamente estudiando los GISTs con la esperanza de conseguir una perfecta separación entre los tumores malignos y benignos. El resultado ha sido una gran variedad de criterios, ninguno de los cuales separa de una forma posteriormente reproducible los tumores benignos de los malignos.

Se han presentado muchos parámetros como útiles para definir los rasgos pronósticos de estos tumores. Entre estos parámetros están: la localización tumoral<sup>99,108,119-121</sup>, el diámetro máximo tumoral<sup>44,91,106,107,112,119,120,122-124</sup>, la invasión de estructuras adyacentes<sup>125,126</sup>, el patrón de crecimiento<sup>91,127</sup>, la invasión mucosa<sup>99,107</sup>, el tipo de célula predominante<sup>46,106,128</sup>, la celularidad<sup>45,103,106,112,119,124,127,129</sup>, el pleomorfismo<sup>91,103,106,112,119</sup>, el recuento mitótico<sup>45,62,106,108,112,119,124,127,129-132</sup>, el grado histológico<sup>108,123,125,128</sup>, la extensión de la cirugía<sup>125</sup>, la necrosis<sup>44,108,112,119,124</sup> y el inmunofenotipo<sup>22,46</sup>. El recuento de

figuras de mitosis ha demostrado ser particularmente útil<sup>133</sup> y es considerado el mejor indicador de malignidad<sup>39,103,106,112,119,129,133</sup>.

El tamaño tumoral y el recuento mitótico fueron los primeros criterios empleados para determinar la malignidad de los GISTs en el Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas norteamericanas<sup>133</sup>.

El estudio del DNA aneuploide con citometría de flujo de los GISTs no puede ser utilizado como criterio diagnóstico de malignidad de estos tumores<sup>109</sup> aunque sí se ha observado una asociación significativa entre el contenido de DNA aneuploide y el comportamiento maligno o los grados histológicos<sup>106,109,110,114,134,135</sup> de los GISTs y los tumores del músculo liso uterino.

En los últimos años se han empleado múltiples marcadores de proliferación. El PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular) es una proteína auxiliar de la DNA-polimerasa delta que se eleva de forma importante en las fases G1-tardía y S del ciclo celular. Con algunas discrepancias<sup>136</sup>, la inmunorreactividad para PCNA muestra una asociación significativa con el pronóstico de los GISTs en la mayoría de los estudios univariante<sup>127,128,137-140</sup> y ha sido empleado junto con el tamaño tumoral y el recuento mitótico para establecer un índice pronóstico que clasifica a los GIST en dos categorías de bajo y alto riesgo de comportamiento

clínico agresivo<sup>137,138,140</sup>. Los resultados de dos análisis multivariantes que incluían PCNA han sido contradictorios ya que en uno de ellos<sup>44</sup>, el PCNA era considerado un factor pronóstico independiente pero no así en otro<sup>64</sup>. Esto quizás sea debido a que el PCNA es muy sensible a la duración de la fijación y las técnicas preparatorias<sup>141</sup>.

Otro marcador de proliferación es el Ki-67, un antígeno que corresponde a una proteína nuclear no-histona expresada por las células en las fases proliferativas G1, G2, M y S<sup>142-147</sup>. El anticuerpo original contra este marcador funcionaba sólo en cortes de tejido fresco congelado, pero actualmente se han desarrollado nuevos anticuerpos monoclonales que detectan epítomos formalina-resistentes (MIB-1 y MIB-3)<sup>148</sup>.

Carrillo y col.<sup>130</sup> consideran que el MIB-1 (Ki-67) es superior como marcador de proliferación al PCNA (PC-10). Para estos autores la inmunotinción con MIB-1 es uno de los mejores predictores del comportamiento clínico de los GISTs junto con el índice mitótico. Sin embargo, para Ma y col.<sup>149</sup> el PCNA y el MIB-1 muestran significación estadística para diferenciar entre tumores malignos y benignos y entre malignos y borderline pero no diferencian entre benignos y borderline.



## **OBJETIVOS**

## Objetivos

El estudio de los GISTs se ha convertido en los últimos años en uno de los más apasionantes de la Anatomía Patológica y de los que más literatura al respecto han producido, debido tanto a su incierto origen (como demuestran los distintos tipos de diferenciación que puede haber en los mismos), como a su comportamiento biológico impredecible. A pesar de los múltiples estudios sobre los diversos factores que influyen en la evolución de estos tumores, éste sigue siendo un tema difícil no habiéndose llegado a un acuerdo entre los diversos expertos en el tema.

Así pues, se han realizado múltiples clasificaciones de estos tumores en los últimos años basándose en su diferenciación inmunohistoquímica o ultraestructural y múltiples estadios con carácter pronóstico según los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos.

Hemos elegido para esta tesis el grupo más o menos homogéneo de los que llamaríamos tumores estromales gastrointestinales aunque dichos tumores comprenden distintas localizaciones dentro del tubo gastrointestinal y mesenterio, distinta diferenciación ultraestructural e inmunohistoquímica y distinto estadiaje histopatológico, y hemos estudiado su evolución.

Una primera línea de trabajo ha consistido en el estudio clinicopatológico de todos los GISTs observados en el Hospital "12 de Octubre" de Madrid en el período 1979-Enero 1998. En segundo lugar se han realizado los estudios ultraestructurales

## Objetivos

e inmunohistoquímicos de los mismos para observar los distintos tipos de diferenciación de estos tumores y finalmente los análisis estadísticos necesarios para obtener aquellos factores que pueden tener importancia pronóstica en la evolución de estos tumores.

Por tanto, los tres objetivos principales de esta tesis han sido:

1. Identificación de los patrones ultraestructurales e inmunohistoquímicos que permitan la clasificación morfológica de los GISTs.

2. Estudio de la influencia de los diversos factores clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos sobre la supervivencia así como posibles interacciones entre dichos factores.

3. Determinación del valor pronóstico de la división de los GISTs según sus características ultraestructurales.

## **MATERIAL Y METODOS**

## **1. MATERIAL.**

En esta tesis hemos realizado el estudio retrospectivo de todos los GISTs extraídos de los informes ultraestructurales del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital "12 de Octubre" de Madrid, que fueron estudiados entre los años 1979 y enero de 1998.

Los datos clínicos de la mayoría de los pacientes se extrajeron de sus Historias Clínicas, las cuales se obtuvieron del Archivo Central de Historias Clínicas del Hospital "12 de Octubre". Sin embargo, no todos los casos correspondían a dicho Hospital, ya que algunos de ellos se habían recibido en el Departamento de Anatomía Patológica como casos-consulta para estudio ultraestructural. Estos casos procedían de los Servicios de Anatomía Patológica del Hospital "Severo Ochoa" de Leganés (3 casos), del Hospital General de Móstoles (3 casos), del Hospital de Alcalá de Henares (1 caso), del Hospital de Segovia (6 casos) y del Hospital de Llerena (Badajoz) (5 casos).

Los pacientes fueron seleccionados conforme a los siguientes criterios:

1. Presentar un tumor estromal gastrointestinal, es decir, se excluyeron carcinomas, linfomas y carcinoides.
2. Localización tumoral primaria en tubo digestivo (esófago, estómago, intestino grueso o delgado) y mesenterio no incluyéndose boca, faringe ni región anal.
3. Se excluyeron los casos de tumores mesenquimales

metastásicos en tubo digestivo o mesenterio.

4. Sólo se incluyeron los casos en los que existía material suficiente para un correcto estudio histopatológico y ultraestructural.

5. Tener información documentada suficiente del Archivo Central de Historias Clínicas del Hospital "12 de Octubre" y de los hospitales de Móstoles, Alcalá de Henares, Segovia, Leganés y Llerena sobre la evolución de los pacientes para lo cual se contactó con los patólogos de dichos hospitales. En algunos casos fué necesaria la confirmación telefónica por parte del paciente o sus familiares de su estado actual.

El número total de GISTs obtenidos de nuestros archivos ultraestructurales fué de 63 pero sólo pudimos obtener información clínica completa y estudios histopatológicos adecuados en 53 de los mismos, siendo éste el número de casos total sobre el que trabajamos y excluyéndose, por tanto, aquellos casos en que no se pudo obtener un seguimiento adecuado de la enfermedad.

La información bibliográfica se obtuvo de la base de datos MEDLINE y la ordenación de las citas bibliográficas se realizó conforme a la Cuarta Edición de la Norma de Vancouver<sup>150</sup>.

## 2. METODOS

### 2.A.PROTOCOLO CLINICO

Se diseñó un protocolo de recogida de datos clínicos considerando los siguientes aspectos:

#### a) DATOS DE FILIACION

- Nombre y apellidos del paciente
- Dirección
- Teléfono
- Número de Historia Clínica
- Número de biopsia del Departamento de Anatomía

Patológica.

- Número de estudio ultraestructural en dicho departamento.

- Número de caso en orden creciente del 1 al 53.

#### b) DATOS CLINICOS

- Edad
- Sexo
- Sintomatología al ingreso
- Localización del tumor
- Tratamiento
- Patologías asociadas.

#### c) DATOS DE EVOLUCION CLINICA

- Recidivas
- Tiempo libre de tumor hasta la primera recidiva
- Metástasis
- Localización de las metástasis.
- Tiempo de evolución total
- Situación actual
- En caso de exitus, la causa del mismo.

## 2.B.PROTOCOLO ANATOMOPATOLOGICO.

### A) ESTUDIOS MACROSCOPICOS:

Se revisaron los estudios macroscópicos de todos los tumores obteniéndose a partir de ellos tres datos básicos:

- Tamaño tumoral.
- Invasión macroscópica de estructuras adyacentes.
- Metástasis ganglionares macroscópicamente visibles.

### B) ESTUDIOS MICROSCOPICOS:

Para el estudio de Microscopía Optica de los casos, los bloques de tejido tumoral fueron fijados en formaldehído tamponado al 4% e incluidos en parafina tras lo cual se realizaron cortes de 4-5 micras de grosor en cada uno de los bloques y estos fueron teñidos con Hematoxilina-eosina (H&E). Se estudió una media de 5 cortes por tumor y de ellos se obtuvieron los siguientes datos:

- N° de mitosis/10 HPF. En los tumores de músculo liso se consideraron leiomiomas aquellos tumores con más de 10



mitosis/10HPF.

- Tipo de célula predominante: Fusiforme o epitelioides
- Celularidad
- Atipia celular
- Necrosis
- Invasión de tejidos adyacentes.

Se remarcaron también aquellos casos con importante componente inflamatorio o áreas mixoides amplias.

### C) ESTUDIOS ULTRASTRUCTURALES

Para el examen ultraestructural los fragmentos de tumor fueron fijados en reactivo de Karnovsky e incluidos en resina Epon 12. Se tiñeron cortes de 1 micra de espesor con azul de toluidina y de estos se seleccionaron áreas representativas para los cortes ultrafinos. Estos se tiñeron posteriormente con acetato de uranilo y citrato de plomo<sup>151</sup> y se estudiaron con un microscopio electrónico de transmisión marcas JEOL100X e HITACHI HU12a.

Los hallazgos ultraestructurales obtenidos correspondían al estudio de:

- Núcleo celular
- Citoplasma en el que, a su vez se estudiaron:
  - Organelas
  - Mitocondrias
  - Vesículas de pinocitosis
  - Filamentos finos con cuerpos densos
  - Filamentos intermedios

- Gránulos neurosecretorios
- Superficie celular:
  - Prolongaciones dendríticas
  - Uniones primitivas
  - Lámina externa
  - Neuromesoaxones
- Matriz:
  - Cantidad
  - Tipo

Los criterios empleados para el diagnóstico ultraestructural de diferenciación de nuestros GISTs fueron los siguientes:

- Tumores derivados de músculo liso:
  - Filamentos finos con cuerpos densos
  - Lámina externa
  - Uniones de tipo primitivo
  - Numerosas mitocondrias
- GANT:
  - Procesos dendríticos con más de un ocasional gránulo neurosecretor unido a membrana presentando cores electrodensos centrales o excéntricos.
  - No evidencia de filamentos finos con cuerpos densos.
- Otros tumores de derivación neural:
  - Presencia de neuromesoaxones, prolongaciones

interdigitadas y lámina externa en los de diferenciación schwanniana y

- Presencia de prolongaciones delgadas dispuestas en paralelo con pinocitosis y lámina externa en los de diferenciación perineural.

Los casos que no cumplían los principales criterios de diferenciación fueron considerados como GISTs NOS (No otherwise specified= sin signos de diferenciación ultraestructural).

#### D) ESTUDIOS INMUNOHISTOQUÍMICOS

44 casos fueron estudiados con técnicas inmunohistoquímicas usando el método del complejo avidina-biotina-peroxidasa para material incluido en parafina. Se emplearon controles adecuados positivos de tejido normal y negativos (usando solución tampón en vez de anticuerpos primarios) en todos los casos.

Se empleó desenmascaramiento antigénico mediante olla a presión usando tampón citrato a pH=6 durante 2 a 4 minutos y empleando 1,5 litros de solución. Esto se realizó con todos los anticuerpos excepto la proteína S-100.

Previamente a la inmunotinción con queratina, actina, S-100

y CD34 se realizó proteolisis con proteasa.

Las tinciones se realizaron mediante el teñidor automático para inmunohistoquímica TECH MATE 500 de Dako (Glostrup, Dinamarca) usándose el anticuerpo secundario prediluido y el complejo avidina-biotina-peroxidasa también prediluido. Como cromógeno se utilizó diaminobencidina según las instrucciones del kit. El sistema de tinción fué el kit Dako Chem Mate Kit K10.001 de Dako, específico para el aparato de tinción automático Tech Mate 500. Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente.

Los anticuerpos empleados en nuestro estudio fueron los siguientes:

- Como marcador epitelial: Citoqueratinas
- Como marcador mesenquimal: Vimentina
- Como marcadores de músculo liso: Actina músculo-específica y desmina
- Como marcador neurogénico: Proteína S-100
- Como marcadores neuroendocrinos: Cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuronal específica (NSE)
- Como marcador específico: CD34
- Como marcador de proliferación: Ki-67.

Dichos anticuerpos fueron empleados con las siguientes diluciones:

ANTICUERPO	DILUCION	COMPANIA
CITOQUERATINAS CAM 5.2	1/16	BECTON-DICKSON MOUNTAIN VIEW.USA.
VIMENTINA V9	1/1000	DAKO GLOSTRUP. DINAMARCA.
ACTINA HHF-35	1/5000	ENZO NEW YORK. USA.
DESMINA D33	1/100	DAKO GLOSTRUP. DINAMARCA.
ENOLASA NEURONAL ESPECIFICA BBS/NC/VI-H14	1/100	DAKO GLOSTRUP. DINAMARCA.
CROMOGRAMINA A DAK-A3	1/100	DAKO GLOSTRUP. DINAMARCA.
SINAPTOFISINA SV38	1/25	DAKO GLOSTRUP. DINAMARCA.
PROTEINA S-100 POLICLONAL	1/1000	DAKO GLOSTRUP. DINAMARCA.
CD34 QBEnd/10	1/40	NOVOCASTRA NEWCASTLE. U.K.
KI67 MIB-1 POLICLONAL	1/100	DAKO GLOSTRUP. DINAMARCA.

## 2.C. ANALISIS ESTADISTICO

Los datos obtenidos de los estudios anteriores fueron procesados mediante el programa de procesamiento estadístico de datos numéricos PRESTA PC versión V2.2<sup>152</sup> para PCs de Marzo de 1991. Para realizar el procesamiento de dichos datos se asignó un número a cada variable estudiada, así por ejemplo, en el caso de la localización tumoral, el esófago fué el 0, el estómago el 1, el intestino delgado el 2, el intestino grueso el 3, y el mesenterio el 4, y así se hizo con el resto de variables; edad,

sexo, tratamiento, pérdida de recidiva, pérdida de muerte, celularidad, atipia citológica, infiltración de mucosa o tejidos adyacentes, necrosis, mitosis, tipo celular predominante, diagnóstico y hallazgos ultraestructurales y CD34 y el marcador de proliferación Ki-67.

### I. ESTADISTICA DESCRIPTIVA

Los datos se expresan en cada grupo de estudio por su tamaño muestral, distribución de frecuencias, medidas de centralización (mediana, media aritmética) y medidas de dispersión (desviación standard).

### II. ESTADISTICA ANALITICA

a) El análisis univariante respecto a la supervivencia se realizó mediante el método del producto límite o método de Kaplan-Meier<sup>153</sup>. La comparación entre las diferentes curvas de supervivencia se realizó mediante el test de Log-Rank<sup>154</sup>. El nivel de significación estadística se estableció en  $p=0.05$ . La referencia se ha determinado conforme a la supervivencia global tomando como suceso final la muerte del paciente por el tumor. Sólo se incluyeron las muertes relacionadas con el tumor en el análisis de supervivencia; se excluyeron los casos de muertes debidas a otras causas.

b) El análisis multivariante respecto a la supervivencia se ha realizado mediante el análisis de regresión múltiple de riesgo

proporcional de Cox<sup>155</sup>. Este proceso se ha desarrollado de manera dirigida de forma que el investigador participa según el criterio clínico y estadístico en el procesamiento matemático, a diferencia del proceso automático en el que el investigador no modifica el procesamiento matemático.

Se han elegido los factores que han resultado significativos en el análisis univariante y se han suprimido aquellos que no lo eran.

La prueba de Cox puede utilizarse con las siguientes puntualizaciones<sup>156,157</sup>:

- a) Los datos pueden ser del tipo de datos censados
- b) Se asume que la razón de la probabilidad del evento entre dos sujetos es constante a lo largo del tiempo
- c) Es recomendable usarla sobre datos cuantitativos y
- d) El modelo pierde valor a medida que aumenta el número de variables y no debe usarse cuando las variables del modelo son más del 5-10% del mínimo de eventos.

La regresión de Cox se utilizó en dos pasos:

- a) Se realizó un análisis univariante para cada variable con el fin de detectar aquellas con significación estadística, las cuales fueron seleccionadas y
- b) Se tomó la de mayor significación estadística y se le fueron añadiendo variables hasta un máximo de tres para valorar aumentos aceptables de la significación estadística. No se estudiaron modelos con más de tres

variables ya que el número de recidivas detectadas en la totalidad de los 53 casos fué de 16.



## **RESULTADOS**

**1. RESULTADOS CLINICOPATOLOGICOS****CLINICA. TABLA I.**

	EDAD	SEXO	LOCALIZACION	SINTOMATOLOGIA
CASO 1	60	M	ESTOMAGO (CUERPO)	HGIA. DIGESTIVA
CASO 2	53	M	ESTOMAGO (PILORO)	DOLOR Y VOMITOS
CASO 3	55	M	MESENTERIO	DOLOR ABDOMINAL
CASO 4	45	V	MESENTERIO	NAUSEAS Y VOMITOS NO DOLOR
CASO 5	57	M	I. DELGADO	MOLESTIAS ABDOMIN. OBSTRUCCION INTEST.
CASO 6	65	M	ESTOMAGO (CUERPO)	MOLESTIAS ABDOMIN.
CASO 7	58	V	ESOFAGO	PIROSIS Y DOLOR RETROESTERNAL
CASO 8	44	V	I. GRUESO (ASCENDENTE)	DOLOR ABDOMIN.
CASO 9	66	M	I. DELGADO	DOLOR ABDOMIN. VOMITOS Y ESTREÑIM.
CASO 10	57	V	ESTOMAGO (ANTRO)	HGIA. DIGESTIVA
CASO 11	71	V	I. DELGADO	VOMITOS Y OBSTRUC.
CASO 12	28	V	ESOFAGO	REFLUJO GASTROESOF.
CASO 13	56	V	ESTOMAGO (CUERPO)	HGIA. DIGESTIVA
CASO 14	77	V	ESTOMAGO (CUERPO)	MOLESTIAS EPIGAST. Y S. CONSTITUCIONAL
CASO 15	33	V	ESTOMAGO (FUNDUS)	HGIA. DIGESTIVA Y DOLOR EPIGASTRICO
CASO 16	54	M	ESTOMAGO (CUERPO)	DOLOR EPIGASTRICO Y ASTENIA
CASO 17	62	V	ESTOMAGO (FUNDUS)	DOLOR EPIGASTRICO
CASO 18	83	M	ESTOMAGO (CUERPO)	HALLAZGO CASUAL
CASO 19	69	M	I. DELGADO (YEYUNO)	HGIA. DIGESTIVA
CASO 20	80	M	I. DELGADO (ILEON TERMINAL)	HGIA. DIGESTIVA
CASO 21	42	V	I. DELGADO	DOLOR ABDOMINAL
CASO 22	68	M	I. DELGADO	HGIA. DIGESTIVA
CASO 23	56	V	ESTOMAGO	HALLAZGO CASUAL
CASO 24	86	M	ESTOMAGO (FUNDUS)	HGIA. DIGESTIVA
CASO 25	67	M	I. DELGADO (YEYUNO)	DOLOR ABDOMINAL
CASO 26	55	V	ESTOMAGO (CUERPO)	DOLOR EPIGASTRICO
CASO 27	68	V	I. DELGADO	HALLAZGO CASUAL
CASO 28	68	M	I. GRUESO	HGIA. DIGESTIVA
CASO 29	73	V	MESENTERIO	DOLOR ABDOMINAL

CLINICA. TABLA I. CONTIN.

	EDAD	SEXO	LOCALIZACIÓN	SINTOMATOLOGIA
CASO 30	67	V	I. DELGADO (YEUÑO)	DOLOR ABDOMINAL
CASO 31	61	V	ESTOMAGO	DISTENSIÓN ABD. PIROSIS
CASO 32	45	M	I. GRUESO (TRANSVERSO)	HEMORRAGIA DIG.
CASO 33	46	V	I. DELGADO (YEUÑO)	DOLOR ABDOMINAL PERFORACIÓN
CASO 34	70	V	MESENTERIO	DOLOR ABDOMINAL
CASO 35	51	V	I. DELGADO	DOLOR ABDOMINAL
CASO 36	49	M	ESOPAGO	DISFAGIA PIROSIS
CASO 37	59	V	RETROPERITONEO	DOLOR ABDOMINAL
CASO 38	52	M	ESTOMAGO	DOLOR ABDOMINAL
CASO 39	84	V	ESTOMAGO	HEMORRAGIA DIG. DOLOR ABDOMINAL
CASO 40	82	M	MESENTERIO	DOLOR ABDOMINAL MASA ABDOMINAL
CASO 41	45	M	ESTOMAGO	HEMORRAGIA DIG.
CASO 42	63	M	I. DELGADO	HALLAZGO CASUAL
CASO 43	68	V	ESTOMAGO (ANTRO)	HEMORRAGIA DIG.
CASO 44	64	V	I. DELGADO (YEUÑO)	DOLOR ABDOMINAL
CASO 45	58	M	I. DELGADO (ILEON)	DOLOR ABDOMINAL DISPEPSIA
CASO 46	75	M	ESTOMAGO	HEMORRAGIA DIG.
CASO 47	77	V	ESTOMAGO (ANTRO)	HEMORRAGIA DIG.
CASO 48	75	V	ESTOMAGO	EPIGASTRALGIA
CASO 49	36	V	ESTOMAGO (CUERPO)	EPIGASTRALGIA HEMORRAGIA DIG.
CASO 50	69	V	I. GRUESO DCHO.	DOLOR ABDOMINAL RECTORRAGIA
CASO 51	65	M	ESTOMAGO (CUERPO)	EPIGASTRALGIA
CASO 52	74	M	ESTOMAGO (CUERPO)	HEMORRAGIA DIG.
CASO 53	73	V	I. DELGADO	DOLOR ABDOMINAL

CLINICA. TABLA II.

	PATOLOGIAS ASOCIADAS	TRATAMIENTO	RECIDIVA	TIEMPO A LA RECIDIVA
CASO 1	SORDERA INFANTIL PATOL. CARDIACA	GASTRECTOMIA PARCIAL	NO	-----
CASO 2	HTA.	GASTRECTOMIA PARCIAL	NO	-----
CASO 3	-----	EXTIRPACION COMPLETA	SI (1)	1 MES
CASO 4	-----	EXTIRPACION COMPLETA	SI (1)	7 AÑOS
CASO 5	-----	EXTIRPACION COMPLETA	NO	-----
CASO 6	S. TOXICO	GASTRECTOMIA AMPLIADA	SI (1)	2 AÑOS
CASO 7	-----	EXTIRPACION COMPLETA	NO	-----
CASO 8	-----	EXTIRPACION COMPLETA	SI (1)	12 MESES
CASO 9	BOCIO	EXTIRPACION COMPLETA	SI (1)	4 MESES
CASO 10	-----	GASTRECTOMIA PARCIAL	NO	-----
CASO 11	-----	EXTIRPACION COMPLETA	NO	-----
CASO 12	QUISTE BRONCOGENICO	EXTIRPACION COMPLETA	NO	-----
CASO 13	-----	GASTRECTOMIA PARCIAL	NO	-----
CASO 14	ADENOCARCINOMA GASTRICO	GASTRECTOMIA TOTAL	NO	-----
CASO 15	-----	GASTRECTOMIA TOTAL + QUIMIOTERAPIA	SI (1)	5 MESES
CASO 16	-----	GASTRECTOMIA TOTAL	SI (1)	10 MESES
CASO 17	PANCREATITIS ALITIASICA	GASTRECTOMIA PARCIAL	NO	-----
CASO 18	COLELITIASIS	EXTIRPACION COMPLETA	NO	-----
CASO 19	DIVERTICULOSIS COLONICA	EXTIRPACION COMPLETA	NO	-----
CASO 20	-----	RESECCION PARCIAL	NO	-----
CASO 21	-----	RESECCION PARCIAL	NO	-----
CASO 22	-----	RESECCION PARCIAL	NO	-----
CASO 23	HEPATOCARCINOMA	EXTIRPACION COMPLETA	NO	-----
CASO 24	ADENOCARCINOMA GASTRICO	GASTRECTOMIA TOTAL	NO	-----
CASO 25	-----	EXTIRPACION COMPLETA	SI (1)	6 AÑOS
CASO 26	-----	GASTRECTOMIA PARCIAL	NO	-----
CASO 27	CISTADENOCA. MUCIN. PANCREAS	EXTIRPACION COMPLETA	NO	-----

CLINICA. TABLA II. CONTIN.

	PATOLOGIAS ASOCIADAS	TRATAMIENTO	RECIDIVA	TIEMPO A LA RECIDIVA
CASO 28	-----	AMPUTACION ABDOMINOPERINEAL	SI (1)	2 AÑOS
CASO 29	-----	EXTIRPACION COMPLETA	NO	-----
CASO 30	PATOLOGIA VASCULAR	EXTIRPACION COMPLETA	NO	-----
CASO 31	-----	EXTIRPACION+ LINFADENECT.	SI (1)	7 MESES
CASO 32	-----	HEMICOLECTOMIA	NO	-----
CASO 33	-----	EXTIRPACION COMPLETA	NO	-----
CASO 34	-----	EXTIRPACION COMPLETA+QT	NO	-----
CASO 35	-----	RESECCION+ LINFADENECT.	NO	-----
CASO 36	-----	EXTIRPACION COMPLETA	NO	-----
CASO 37	DIVERTICULITIS	EXTIRPACION COMPLETA	SI (1)	7 MESES
CASO 38	BOCIO COLOIDE	RESECCION PARCIAL	SI (2)	7 MESES
CASO 39	-----	GASTRECTOMIA PARCIAL	NO	-----
CASO 40	-----	RESECCION DEL TUMOR	NO	-----
CASO 41	-----	GASTRECTOMIA PARCIAL	NO	-----
CASO 42	ADENOCARCINOMA RECTAL	RESECCION DEL TUMOR	NO	-----
CASO 43	PATOLOGIA MITRAL	GASTRECTOMIA PARCIAL	NO	-----
CASO 44	DIVERTICULITIS ASMA BRONQUIAL	RESECCION PARCIAL	NO	-----
CASO 45	-----	RESECCION DEL TUMOR	NO	-----
CASO 46	QUISTE HIDATIDICO CARCINOIDE GASTR. MALIGNO	GASTRECTOMIA PARCIAL	NO	-----
CASO 47	DIABETES M. TIPO II	GASTRECTOMIA PARCIAL	NO	-----
CASO 48	-----	ESOFAGOGASTRECT. PARCIAL	NO	-----
CASO 49	-----	GASTRECTOMIA PARCIAL	NO	-----
CASO 50	POLIPOSIS INTESTINAL	EXTIRPACION AMPLIADA	NO	-----
CASO 51	-----	GASTRECTOMIA PARCIAL	SI (1)	29 MESES
CASO 52	-----	GASTRECTOMIA PARCIAL	NO	-----
CASO 53	HEPATITIS NO FILIADA	RESECCION SEGMENTARIA	NO	-----

CLINICA. TABLA III.

	TIEMPO DE EVOLUCION	METASTASIS	SITUACION ACTUAL	CAUSA DEL EXITUS
CASO 1	204 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 2	204 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 3	1 MES	HEPATICAS	EXITUS	GIST
CASO 4	84 MESES	HEPATICAS	EXITUS	GIST
CASO 5	144 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 6	24 MESES	HEPATICAS	EXITUS	GIST
CASO 7	120 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 8	12 MESES	NO	EXITUS	GIST
CASO 9	4 MESES	NO	EXITUS	GIST
CASO 10	84 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 11	72 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 12	48 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 13	48 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 14	12 MESES	NO	EXITUS	ADENOCARCINOMA GASTRICO
CASO 15	5 MESES	HEPATICAS	EXITUS	GIST
CASO 16	10 MESES	HEPATICAS	EXITUS	GIST
CASO 17	36 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 18	38 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 19	36 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 20	24 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 21	24 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 22	24 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 23	1 MES	NO	EXITUS	SEPSIS HEPATOCARCINOMA
CASO 24	1 MES	NO	EXITUS	SEPSIS POSTQUIRURGICA
CASO 25	72 MESES	HEPATICAS	EXITUS	GIST
CASO 26	12 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----

CLINICA. TABLA III. CONTIN.

	TIEMPO DE EVOLUCION	METASTASIS	SITUACION ACTUAL	CAUSA DEL EXITUS
CASO 27	1 MES	NO	EXITUS	CARCINOMA DE PANCREAS
CASO 28	36 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 29	7 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 30	136 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 31	10 MESES	NO	EXITUS	GIST
CASO 32	20 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 33	16 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 34	9 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 35	9 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 36	5 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 37	14 MESES	GANGLIO PULMON	RECIDIVA Y METASTASIS EN TRATAMIENTO	-----
CASO 38	12 MESES	NO	EXITUS	GIST
CASO 39	27 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 40	26 MESES	EPIPLON	EXITUS	GIST
CASO 41	32 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 42	11 MESES	NO	EXITUS	REINTERVENC. POR CA. RECTO
CASO 43	1 MES	NO	EXITUS	OTRAS CAUSAS (E. A. PULMON)
CASO 44	4 MESES	HEPATICAS	EXITUS	GIST
CASO 45	30 MESES	MESENTERIO EN TRATAMIENTO	ASINTOMATICO	-----
CASO 46	24 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 47	2 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 48	15 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 49	9 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 50	4 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 51	60 MESES	HEPATICAS GANGLIONARES	EXITUS	GIST
CASO 52	51 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----
CASO 53	44 MESES	NO	ASINTOMATICO	-----

**HALLAZGOS MORFOLOGICOS. TABLA I.**

	TAMARO	CELULARIDAD	ATIPIA	MITOSIS	NECROSIS	TIPO CELULAR	INFILTR. MUCOSA O TEJIDOS
CASO 1	5 CM.	ABUNDANTE	LEVE-MOD.	0-2	SI	EPITEL.	NO
CASO 2	20 CM.	MODERADA	NO	2-4	SI	FUSOCEL.	SI
CASO 3	19 CM.	ABUNDANTE	INTENSA	28-30	SI	FUSOCEL.	NO
CASO 4	8 CM.	MODERADA	MOD-INTENSA	2-4	SI	FUSOCEL.	SI
CASO 5	15 CM.	ABUNDANTE	LEVE-MOD.	1-2	SI	FUSOCEL.	NO
CASO 6	3 CM.	MODERADA	MODERADA	0-2	NO	FUSOCEL.	NO
CASO 7	2 CM.	ESCASA	NO	0-1	NO	FUSOCEL.	NO
CASO 8	21 CM.	ABUNDANTE	INTENSA	16	SI	EPITEL.	SI
CASO 9	10 CM.	ABUNDANTE	LEVE-MOD.	12-14	SI	FUSOCEL.	SI
CASO 10	6 CM.	MODERADA	NO	0-1	SI	EPITEL.	NO
CASO 11	26 CM.	MODERADA	LEVE-MOD.	0-2	SI	EPITEL.	NO
CASO 12	3 CM.	ESCASA	NO	0-1	NO	FUSOCEL.	NO
CASO 13	5 CM.	MODERADA	MODERADA	0-1	NO	EPITEL.	NO
CASO 14	5.5 CM.	MODERADA	LEVE	0-1	NO	FUSOCEL.	SI
CASO 15	4 CM.	ABUNDANTE	MODERADA	6-9	SI	FUSOCEL.	NO
CASO 16	10 CM.	ABUNDANTE	INTENSA	15-20	SI	FUSOCEL.	NO
CASO 17	7 CM.	MODERADA	LEVE-MOD.	0-2	SI	FUSOCEL.	NO
CASO 18	5 CM.	ABUNDANTE	LEVE-MOD.	5-6	NO	FUSOCEL.	SI
CASO 19	10 CM.	ABUNDANTE	LEVE-MOD.	2-4	SI	FUSOCEL.	SI
CASO 20	8 CM.	ABUNDANTE	MOD-INTENSA	2-4	SI	EPITEL.	SI
CASO 21	4.5 CM.	ABUNDANTE	MOD-INTENSA	1-2	NO	EPITEL.	NO
CASO 22	16 CM.	ABUNDANTE	LEVE	6-8	SI	FUSOCEL.	NO
CASO 23	1.5 CM.	ESCASA	LEVE	0-1	NO	FUSOCEL.	NO
CASO 24	2 CM.	ABUNDANTE	MODERADA	5-6	NO	EPITEL.	NO
CASO 25	12 CM.	MODERADA	MODERADA	8-10	NO	FUSOCEL.	SI
CASO 26	3 CM.	MODERADA	INTENSA	5	NO	EPITEL.	NO
CASO 27	3 CM.	ESCASA	LEVE	0-1	NO	FUSOCEL.	NO



**HALLAZGOS MORFOLOGICOS.****TABLA I. CONTINUACION.**

	TAMARO	CELULARIDAD	ATIPIA	MITOSIS	NECROSIS	TIPO CELULAR	INFILTR. MUCOSA O TEJIDOS
CASO 28	8 CM.	ABUNDANTE	MODERADA	10	NO	EPITEL.	NO
CASO 29	23 CM.	ABUNDANTE	MODERADA	2-3	SI	EPITEL.	NO
CASO 30	5 CM.	ESCASA	LEVE	0-1	NO	FUSOCEL.	NO
CASO 31	15 CM.	ABUNDANTE	INTENSA	28-30	SI	FUSOCEL.	SI
CASO 32	6 CM.	MODERADA	INTENSA	18-20	SI	FUSOCEL.	NO
CASO 33	14 CM.	MODERADA	LEVE	3	SI	FUSOCEL.	NO
CASO 34	7 CM.	ABUNDANTE	INTENSA	12	SI	EPITEL.	NO
CASO 35	4 CM.	MODERADA	MODERADA	2	NO	EPITEL.	SI
CASO 36	4.5 CM.	ESCASA	NO	0-1	NO	FUSOCEL.	NO
CASO 37	29 CM.	ABUNDANTE	INTENSA	20	SI	EPITEL.	SI
CASO 38	30 CM.	MODERADA	MODERADA-INTENSA	6	SI	FUSOCEL.	SI
CASO 39	17 CM.	MODERADA	MODERADA	4	SI	FUSOCEL.	SI
CASO 40	2 CM. MULTIPLE	MODERADA	MODERADA	3-5	NO	FUSOCEL.	NO
CASO 41	7 CM.	ABUNDANTE	LEVE-MOD.	2	NO	EPITEL.	NO
CASO 42	1 CM.	MODERADA	MODERADA	0-1	NO	FUSOCEL.	NO
CASO 43	4 CM.	MODERADA	LEVE	0-1	NO	EPITEL.	SI
CASO 44	17 CM.	ABUNDANTE	MODERADA-INTENSA	6-10	SI	FUSOCEL.	SI
CASO 45	20 CM.	MODERADA	LEVE	1	SI	EPITEL.	NO
CASO 46	3.5 CM.	ABUNDANTE	MODERADA-INTENSA	2-4	SI	FUSOCEL.	NO
CASO 47	6 CM.	MODERADA	MODERADA-INTENSA	3-4	SI	EPITEL.	SI
CASO 48	11 CM.	ABUNDANTE	MODERADA	3	NO	EPITEL.	SI
CASO 49	7 CM.	MODERADA	LEVE	1-2	NO	FUSOCEL.	NO
CASO 50	18 CM.	ABUNDANTE	MODERADA-INTENSA	11-12	SI	FUSOCEL.	NO
CASO 51	15 CM.	ABUNDANTE	MODERADA-INTENSA	3-4	SI	EPITEL.	SI
CASO 52	6 CM.	MODERADA	LEVE	0-1	SI	FUSOCEL.	NO
CASO 53	8 CM.	MODERADA	LEVE	0-1	NO	EPITEL.	NO

Se observaron infiltrados inflamatorios crónicos parcheados en la tumoración en los casos 20 y 23; áreas mixoides amplias en los casos 3, 31 y 37 y presencia de abundantes células multinucleadas gigantes en los casos 8, 11, 13 y 47.

**HALLAZGOS ULTRAESTRUCTURALES.****TABLA I.**

	NUCLEO	CITOPLASMA				
		ORGANELAS	MITOCONDRIAS	PINOCITOSIS	FILAMENTOS FINOS	GRANULOS NEUROSEC.
CASO 1	REDONDEADO	ESCASAS	ESCASAS	SI	SI	NO
CASO 2	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	SI	NO	NO
CASO 3	OVAL	ABUNDANTES	ABUNDANTES	SI	SI	NO
CASO 4	OVAL	ABUNDANTES	MODERADAS	NO	NO	NO
CASO 5	OVAL	MODERADAS	ESCASAS	NO	NO	NO
CASO 6	POLIGONAL	MODERADAS	ABUNDANTES	NO	NO	NO
CASO 7	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	SI	SI	NO
CASO 8	IRREGULAR	ABUNDANTES	ABUNDANTES	NO	SI	NO
CASO 9	OVAL	ABUNDANTES	ESCASAS	NO	SI	NO
CASO 10	REDONDEADO	ESCASAS	ABUNDANTES	SI	NO	SI
CASO 11	OVAL	ABUNDANTES	ESCASAS	NO	NO	SI
CASO 12	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	SI	SI	NO
CASO 13	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	NO	NO
CASO 14	OVAL	ABUNDANTES	MODERADAS	SI	SI	NO
CASO 15	REDONDEADO	ESCASAS	ESCASAS	SI	SI	NO
CASO 16	OVAL	ABUNDANTES	ESCASAS	NO	SI	NO
CASO 17	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	SI	NO	SI
CASO 18	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	NO	SI
CASO 19	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	SI	NO
CASO 20	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	SI	SI
CASO 21	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	SI	NO
CASO 22	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	SI	NO
CASO 23	REDONDEADO	MODERADAS	MODERADAS	SI	SI	NO
CASO 24	OVAL	ABUNDANTES	ABUNDANTES	SI	NO	NO
CASO 25	ASERRADO	ABUNDANTES	ABUNDANTES	NO	SI	NO
CASO 26	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	NO	NO
CASO 27	REDONDEADO	ESCASAS	ABUNDANTES	SI	NO	SI

**HALLAZGOS ULTRAESTRUCTURALES.****TABLA I. CONTINUACION.**

	NUCLEO	CITOPLASMA				
		ORGANELAS	MITOCONDRIAS	PINO CITOSIS	FILAMENTOS FINOS	GRANULOS NEUROSEC.
CASO 28	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	SI	SI	NO
CASO 29	OVAL	ABUNDANTES	ESCASAS	NO	SI	SI
CASO 30	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	SI	SI	NO
CASO 31	BIPOLAR	ESCASAS	ESCASAS	NO	SI	NO
CASO 32	OVAL	MODERADAS	ESCASAS	SI	SI	NO
CASO 33	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	SI	NO
CASO 34	OVAL	ABUNDANTES	ABUNDANTES	NO	NO	SI
CASO 35	BIPOLAR	ESCASAS	ESCASAS	NO	SI	NO
CASO 36	OVAL	ESCASAS	MODERADAS	NO	SI	NO
CASO 37	PLEGADO	ESCASAS	ESCASAS	NO	SI	NO
CASO 38	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	NO	SI
CASO 39	POLIGONAL	MODERADAS	MODERADAS	NO	NO	NO
CASO 40	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	NO	SI
CASO 41	OVAL	ABUNDANTES	MODERADAS	NO	NO	NO
CASO 42	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	NO	SI
CASO 43	OVAL	ABUNDANTES	MODERADAS	NO	SI	NO
CASO 44	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	NO	SI
CASO 45	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	SI	NO
CASO 46	REDONDEADO	ESCASAS	ESCASAS	NO	NO	NO
CASO 47	OVAL	ESCASAS	ABUNDANTES	SI	SI	NO
CASO 48	OVAL	ABUNDANTES	MODERADAS	SI	SI	NO
CASO 49	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	SI	NO
CASO 50	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	SI	NO
CASO 51	OVAL	ABUNDANTES	ABUNDANTES	NO	NO	NO
CASO 52	OVAL	ABUNDANTES	ABUNDANTES	SI	NO	SI
CASO 53	OVAL	ESCASAS	ESCASAS	NO	SI	NO

**HALLAZGOS ULTRAESTRUCTURALES.****TABLA II.**

	SUPERFICIE			MATRIZ		DIAGNOSTICO ULTRAESTRUCTURAL
	PROLONG. DENDRITICAS	UNIONES PRIMITIVAS	LAMINA EXTERNA	CANTIDAD	TIPO	
CASO 1	NO	SI	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 2	NO	SI	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	GIST NOS
CASO 3	NO	SI	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 4	SI	SI	DISCONTINUA	ESCASA	COLAGENA	SCHWANNOMA MAL.
CASO 5	SI	SI	NO	ESCASA	INESPECIFICA	GIST NOS
CASO 6	SI	SI	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	GIST NOS
CASO 7	NO	NO	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 8	SI	NO	NO	ESCASA	COLAGENA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 9	NO	NO	DISCONTINUA	ESCASA	COLAGENA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 10	SI	SI	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	GANT
CASO 11	SI	SI	DISCONTINUA	ABUNDANTE	COLAGENA	GANT
CASO 12	NO	NO	DISCONTINUA	MODERADA	COLAGENA	LEIOMIOMA
CASO 13	NO	SI	NO	ESCASA	INESPECIFICA	GIST NOS
CASO 14	NO	NO	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 15	NO	NO	NO	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 16	NO	NO	NO	ABUNDANTE	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 17	SI	NO	NO	ESCASA	COLAGENA	GANT
CASO 18	SI	SI	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	GANT
CASO 19	NO	SI	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 20	SI	NO	NO	ESCASA	INESPECIFICA	GANT
CASO 21	NO	NO	DISCONTINUA	ESCASA	COLAGENA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 22	NO	NO	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 23	NO	SI	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOMA
CASO 24	SI	NO	NO	ESCASA	INESPECIFICA	GIST NOS
CASO 25	NO	NO	NO	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 26	NO	SI	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	GIST NOS
CASO 27	SI	SI	DISCONTINUA	ESCASA	COLAGENA	GANT

**HALLAZGOS ULTRAESTRUCTURALES.****TABLA II. CONTINUACION.**

	SUPERFICIE			MATRIZ		DIAGNOSTICO ULTRAESTRUCTURAL
	PROLONG. DENDRITICAS	UNIONES PRIMITIVAS	LAMINA EXTERNA	CANTIDAD	TIPO	
CASO 28	NO	SI	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 29	SI	SI	NO	ESCASA	INESPECIFICA	GANT
CASO 30	NO	NO	NO	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOMA
CASO 31	NO	NO	NO	ABUNDANTE	COLAGENA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 32	SI	NO	DISCONTINUA	MODERADA	COLAGENA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 33	NO	NO	NO	MODERADA	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 34	SI	SI	NO	ESCASA	INESPECIFICA	GANT
CASO 35	SI	SI	NO	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 36	NO	SI	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOMA
CASO 37	NO	NO	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 38	SI	SI	NO	ESCASA	INESPECIFICA	GANT
CASO 39	SI	SI	NO	ESCASA	INESPECIFICA	GIST NOS
CASO 40	SI	NO	DISCONTINUA	MODERADA	INESPECIFICA	SCHWANNOMA MALIGNO
CASO 41	SI	SI	DISCONTINUA	MODERADA	INESPECIFICA	GIST NOS
CASO 42	SI	NO	NO	MODERADA	COLAGENA	GANT
CASO 43	NO	NO	NO	MODERADA	COLAGENA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 44	SI	SI	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	GANT
CASO 45	NO	NO	NO	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 46	NO	NO	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	GIST NOS
CASO 47	SI	NO	DISCONTINUA	ESCASA	COLAGENA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 48	NO	SI	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 49	NO	SI	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOMA
CASO 50	NO	SI	DISCONTINUA	ESCASA	INESPECIFICA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 51	NO	SI	DISCONTINUA	ESCASA	COLAGENA	LEIOMIOSARCOMA
CASO 52	SI	NO	DISCONTINUA	ABUNDANTE	INESPECIFICA	GANT
CASO 53	SI	NO	NO	ESCASA	COLAGENA	LEIOMIOMA

Se observó la presencia de filamentos intermedios en el 94% de los casos (50 de 53 casos).

**HALLAZGOS INMUNOHISTOQUIMICOS.****TABLA I.**

	Q.	VIM	ACT.	DES.	S100	ENS.	SIN.	CROM.	CD34	KI67
CASO 4	-	+	-	-	+	-	-	-	-	2%
CASO 5	-	+	-	-	-	+	-	-	-	10%
CASO 6	-	+	-	-	-	-	-	-	+	1%
CASO 7	-	+	+	+	-	-	-	-	+	2%
CASO 8	-	+	+	-	-	+	-	-	-	70-80%
CASO 9	-	+	-	+	-	+	-	-	-	35-40%
CASO 10	-	+	-	-	-	-	-	-	+	2-3%
CASO 11	-	-	-	-	-	+	-	-	+	40%
CASO 12	-	-	+	+	-	-	-	-	-	3%
CASO 13	-	+	-	-	-	+	-	-	+	1-2%
CASO 14	-	+	+	-	-	+	-	-	-	2%
CASO 15	-	+	-	-	-	-	-	-	-	2%
CASO 16	-	+	+	-	-	-	-	-	-	35%
CASO 17	-	+	-	-	-	+	-	-	-	15%
CASO 18	-	+	-	-	-	+	-	-	+	3%
CASO 19	-	+	+	-	-	+	-	-	-	40%
CASO 20	-	+	-	-	-	-	-	-	-	15%
CASO 21	-	+	+	-	-	-	-	-	-	2%
CASO 22	-	+	+	-	-	-	-	-	-	2%
CASO 23	-	+	+	-	-	+	-	-	+	1%
CASO 24	-	+	-	-	-	-	-	-	+	20-35%

**HALLAZGOS INMUNOHISTOQUIMICOS.****TABLA I. CONTINUACION.**

	Q.	VIM.	ACT.	DES.	S-100	ENS.	SIM.	CROM.	CD34	KI67
CASO 25	-	+	+	-	-	-	+	+	+	40-45%
CASO 26	-	+	-	-	-	+	+	-	+	3%
CASO 28	-	+	+	-	-	+	+	-	+	---
CASO 29	-	+	-	-	-	+	-	-	-	10%
CASO 30	-	+	+	+	-	-	-	-	-	9%
CASO 31	-	+	+	-	-	-	-	-	+	70%
CASO 32	-	+	-	-	-	-	-	-	+	50%
CASO 33	-	+	-	-	-	-	-	-	-	10%
CASO 34	-	+	-	-	-	-	+	-	-	35%
CASO 35	-	+	+	-	+	-	-	-	-	15%
CASO 36	-	+	+	+	-	-	-	-	-	2%
CASO 37	-	+	+	+	-	-	-	-	-	65%
CASO 39	-	+	-	-	-	+	-	-	+	10%
CASO 40	-	+	-	-	+	-	-	-	+	2%
CASO 41	-	+	-	-	-	-	-	-	-	10%
CASO 42	-	+	-	-	-	-	-	-	+	1%
CASO 43	-	+	+	-	-	-	-	-	+	1%
CASO 44	-	+	-	-	+	+	-	-	+	40%
CASO 45	-	+	+	-	-	-	-	-	+	2%
CASO 46	-	+	-	-	-	-	-	-	+	20%
CASO 48	-	+	+	+	-	+	-	-	+	20%
CASO 49	-	+	+	+	-	-	-	-	+	5%
CASO 50	-	+	+	-	-	-	-	-	-	40%

## 2. RESULTADOS ESTADÍSTICOS.

### 2.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL.

- Periodo de estudio: 1975-1998
- Centro: Hospital 12 de Octubre (Madrid)
- Diagnóstico: GIST
- Fecha finalización de recogida de datos: Enero 1998.

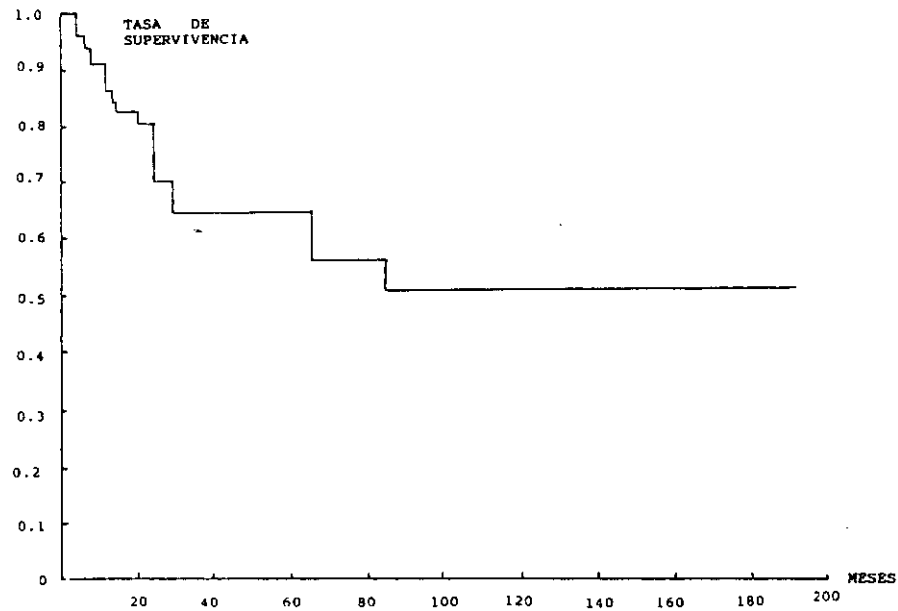
#### ANÁLISIS DE ESTADÍSTICOS

- Supervivencia global media: 36,96 meses (Máx: 204 meses-  
Mín: 1 mes)
- Mediana de supervivencia: 24 meses
- Desviación standard: 47,15
- Tamaño de la muestra: 53 pacientes
  - Exitus por GIST: 14
  - Pacientes censurados (vivos o muertos por otras causas): 39

AÑOS	TASA DE SUPERVIVENCIA KAPLAN-MEIER
1 AÑO	87%
2 AÑOS	70%
3 AÑOS	65%
5 AÑOS	65%
10 AÑOS	50%
15 AÑOS	50%



## ***SUPERVIVENCIA GLOBAL***



**3 AÑOS: 65%**

**5 AÑOS: 65%**

**10 AÑOS: 50%**

**15 AÑOS: 50%**

**2.2. EDAD.**

- Edad media: 61,26 años (Máx.=86 Min.=28)
- Desviación standard: 13,36

**Distribución de frecuencias**

<b>EDAD</b>	<b>FRECUENCIA</b>	<b>PORCENTAJE (%)</b>
<b>Menos de 30 años</b>	1	1,88%
<b>31-40 años</b>	2	3,77%
<b>41-50 años</b>	7	13,20%
<b>51-60 años</b>	14	26,41%
<b>61-70 años</b>	17	32,07%
<b>71-80 años</b>	8	15,09%
<b>Más de 80 años</b>	4	7,54%

**Análisis univariante**

Se realiza un primer estudio univariante tomando como punto de corte la edad media (61 años) no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,662$ ). Posteriormente se realizan nuevos estudios tomando como referencia los 50 y los 70 años, no encontrándose tampoco diferencias significativas en ninguno de los casos ( $p= 0,994$  y  $P= 0,800$ ).

## Resultados

Se realiza un nuevo estudio dividiendo la muestra en tres grupos:

- a) Menores de 30 años
- b) De 31 a 60 años y
- c) Mayores de 60 años.

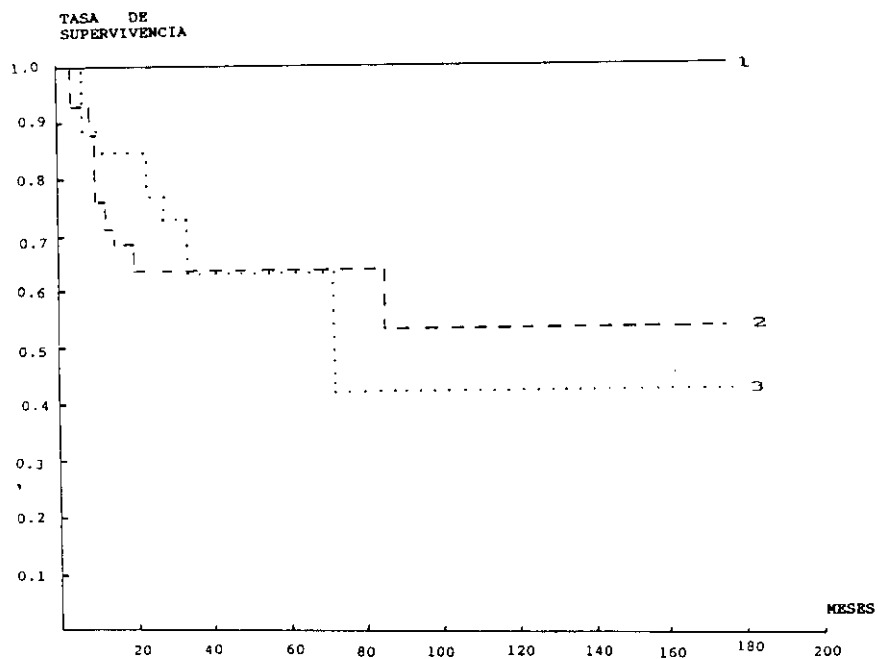
EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITUS	CENSURADOS	% CENSURADOS
< 30 AÑOS	1	1,8	0	1	100
31 A 60	23	43,3	6	17	73,9
> 60 AÑOS	29	54,7	7	22	75,8

La comparación de la supervivencia entre los tres grupos demuestra que no hay diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,799$ ).

SUPERVIVENCIA	< 30 AÑOS	30-60 AÑOS	> 60 AÑOS
1 AÑO	100%	85%	89%
2 AÑOS	100%	65%	78%
3 AÑOS	100%	65%	63%
5 AÑOS	100%	65%	63%
10 AÑOS	100%	54%	44%

La edad, por tanto, no muestra diferencias significativas respecto a la supervivencia.

## ***EDAD***



1. < 30 años

2. De 31 a 60 años

3. > de 60 años

1 VS 2 No significativa; 2 VS 3 No significativa y

2 VS 3 No significativa.

**2.3. SEXO.****Distribución de frecuencias**

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITOS	CENSURADOS	% CENSURADOS
VARON	29	54,7	6	23	79,3
MUJER	24	45,3	8	16	66,6

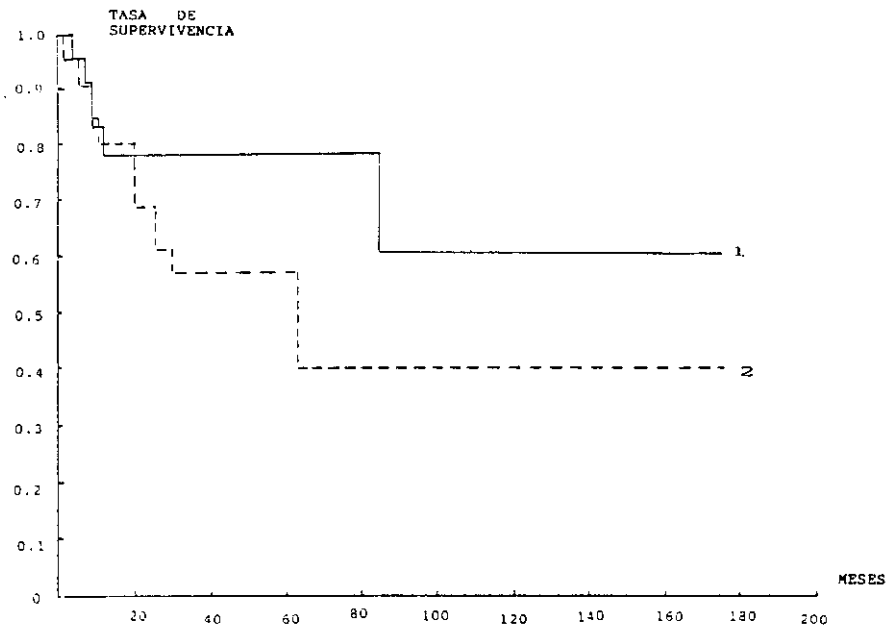
**Análisis univariante**

Se realiza la comparación de la supervivencia entre los distintos sexos y no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los mismos ( $p=0,225$ ).

SUPERVIVENCIA	VARON	MUJER
1 AÑO	84%	86%
2 AÑOS	79%	67%
3 AÑOS	79%	54%
5 AÑOS	79%	54%
10 AÑOS	60%	39%

El SEXO no muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.

**SEXO**



1. VARON

2. MUJER

1 VS 2 No significativa

**2.4. LOCALIZACION DEL TUMOR.*****Distribución de frecuencias***

LOCALIZACION	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITUS	CENSURADOS	% CENSURADOS
ESOFAGO	3	5,6	0	3	100
ESTOMAGO	24	45,3	6	18	75
I. DELGADO	16	30,2	3	13	81
I. GRUESO	4	7,5	1	3	75
MESENTERIO	6	11,3	3	3	80

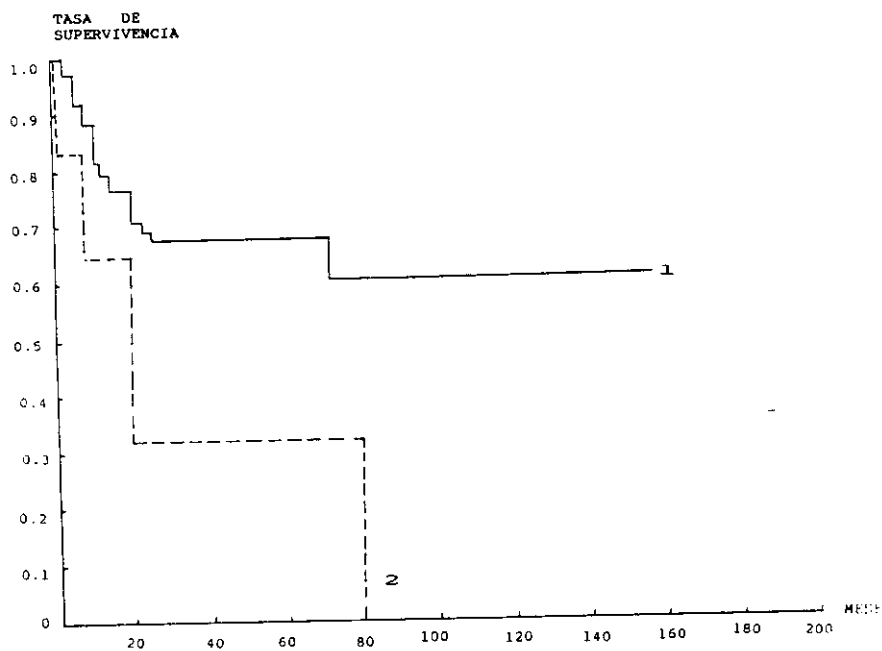
***Análisis univariante***

Se realiza la comparación estadística entre las distintas localizaciones y se observa que la única localización que muestra una clara diferencia estadísticamente significativa con respecto al resto de las localizaciones y en relación con la supervivencia es la LOCALIZACION MESENTERICA ( $p=0,027$ ). La localización en intestino grueso no presenta por sí sola diferencias significativas ( $p=0,233$ ), pero sí lo hace cuando se asocia a la localización mesentérica ( $p=0,049$ ).

SUPERVIVENCIA	ESOFAGO	ESTOMAGO	I. DELGADO	I. GRUESO	MESENTERIO
1 AÑO	100%	79%	86%	100%	66%
2 AÑOS	100%	72%	86%	68%	33%
3 AÑOS	100%	65%	78%	35%	33%
5 AÑOS	100%	65%	78%	35%	33%
10 AÑOS	100%	65%	58%	35%	0%

La LOCALIZACION DEL TUMOR presenta diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.

## LOCALIZACION DEL TUMOR



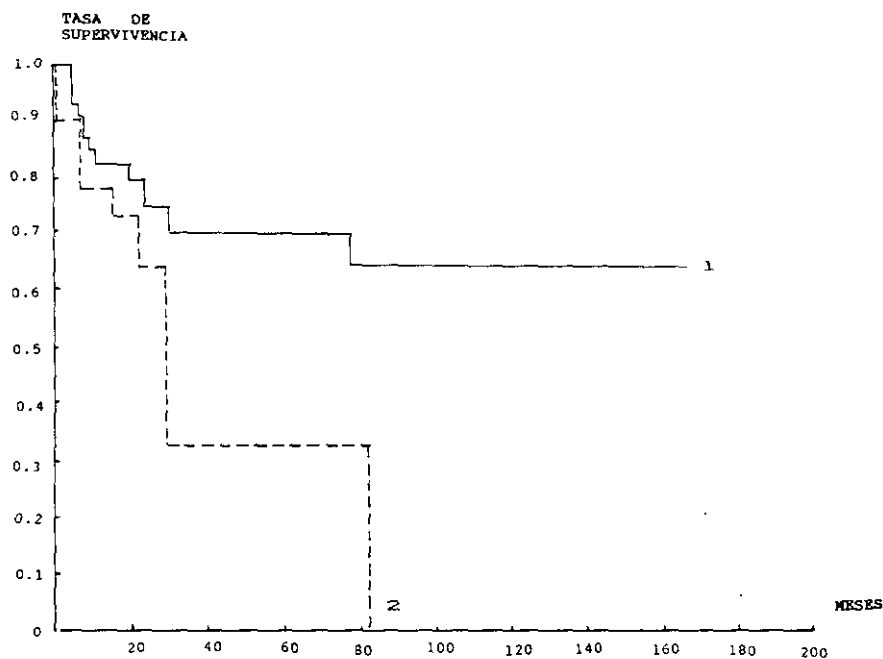
1. VARIAS LOCALIZACIONES

2. LOCALIZACION MESENTERICA

1 VS 2 Significativa



## LOCALIZACION DEL TUMOR



1. VARIAS LOCALIZACIONES

2. I. GRUESO + MESENTERIO

1 VS 2 Significativa

## 2.5. SINTOMATOLOGIA.

Los tres síntomas fundamentales sobre los que se realizó el estudio estadístico fueron:

- Hemorragia digestiva
- Dolor abdominal y
- Hallazgo casual.

### *Distribución de frecuencias*

SINTOMATOLOGIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITUS	CENSURADOS	% CENSURADOS
HALLAZGO CASUAL	4	7,5	0	4	100
HEMORRAGIA DIGESTIVA	16	30,2	1	15	93
DOLOR ABDOMINAL	33	62,2	12	21	63

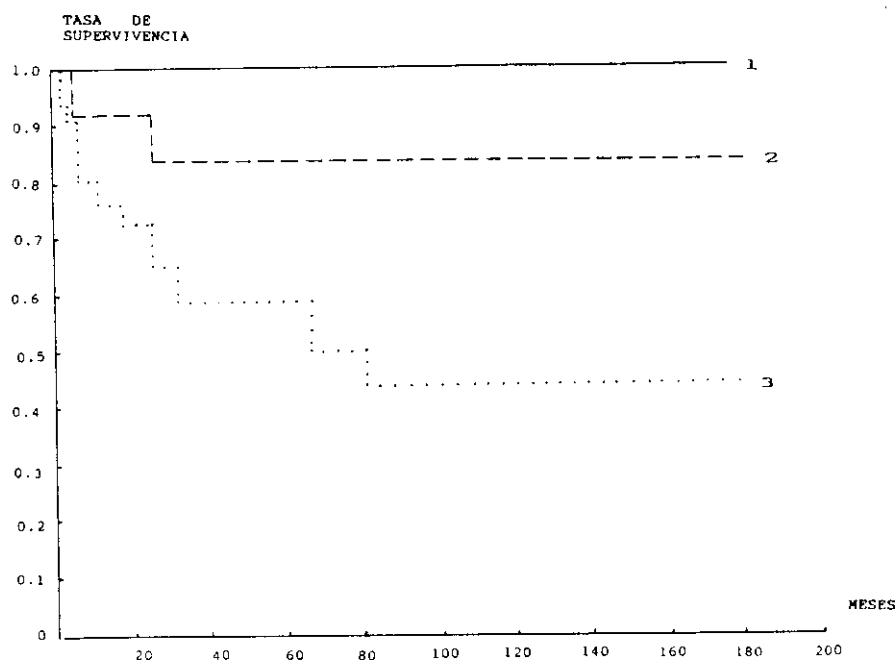
### *Análisis univariante*

Se realiza inicialmente un estudio observando la supervivencia entre los 3 grupos de síntomas y se obtiene que la diferencia entre las curvas de supervivencia no es estadísticamente significativa ( $p=0,118$ ). Posteriormente se agrupan las variables en dos grupos: el primero formado por los pacientes en los que el tumor resultó ser un hallazgo casual y aquellos que presentaron hemorragia digestiva y el segundo grupo compuesto por los pacientes que se presentaron con dolor abdominal. Se observó que en este caso la diferencia de las curvas de supervivencia sí era estadísticamente significativa ( $p=0,039$ ).

<b><i>SUPERVIVENCIA</i></b>	<b><i>HALLAZGO CASUAL</i></b>	<b><i>HEMORRAGIA DIGESTIVA</i></b>	<b><i>DOLOR ABDOMINAL</i></b>
<b><i>1 AÑO</i></b>	100%	92%	93%
<b><i>2 AÑOS</i></b>	100%	84%	65%
<b><i>3 AÑOS</i></b>	100%	84%	54%
<b><i>5 AÑOS</i></b>	100%	84%	54%
<b><i>10 AÑOS</i></b>	100%	84%	37%

Por tanto, la **SINTOMATOLOGIA** muestra diferencias significativas respecto a la supervivencia.

## ***SINTOMATOLOGIA***



**1. HALLAZGO CASUAL**

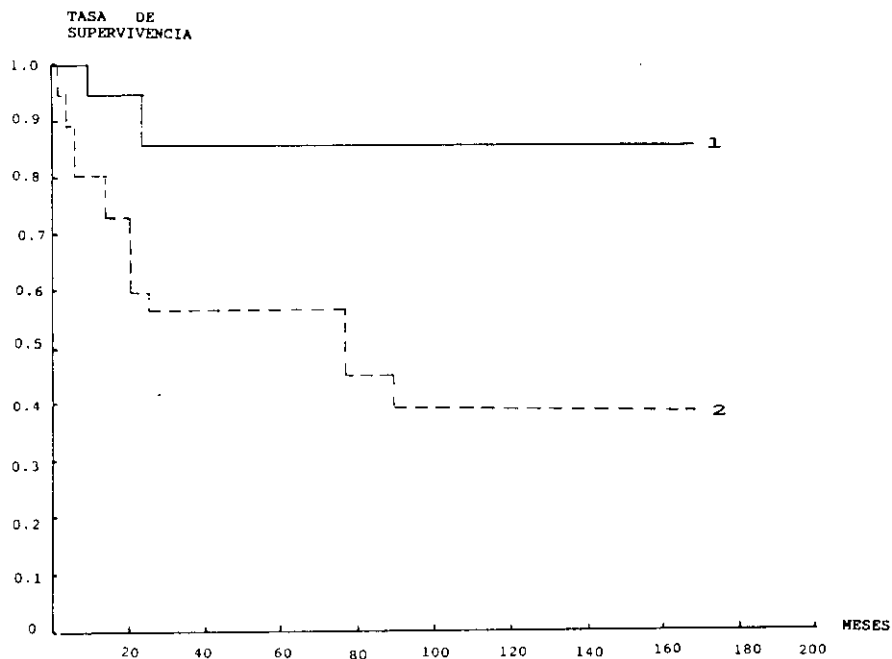
**2. HGIA. DIGESTIVA**

**3. DOLOR ABDOMINAL**

1 VS 2 No significativa; 2 VS 3 No significativa

1 VS 3 No significativa

## ***SINTOMATOLOGIA***



**1. HALLAZGO CASUAL + HGIA. DIGESTIVA**

**2. DOLOR ABDOMINAL**

**1 VS 2 Significativa**

**2.6. TRATAMIENTO.**

Hemos considerado para el estudio estadístico de los tratamientos los tres tipos principales:

- Cirugía parcial
- Cirugía ampliada y
- Cirugía + Quimioterapia.

**Distribución de frecuencias**

TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITOS	CENSURADOS	% CENSURADOS
CIRUGIA PARCIAL	24	45,3	4	20	83
CIRUGIA AMPLIADA	27	50,9	8	19	70
CIRUGIA + QT	2	3,7	1	1	50

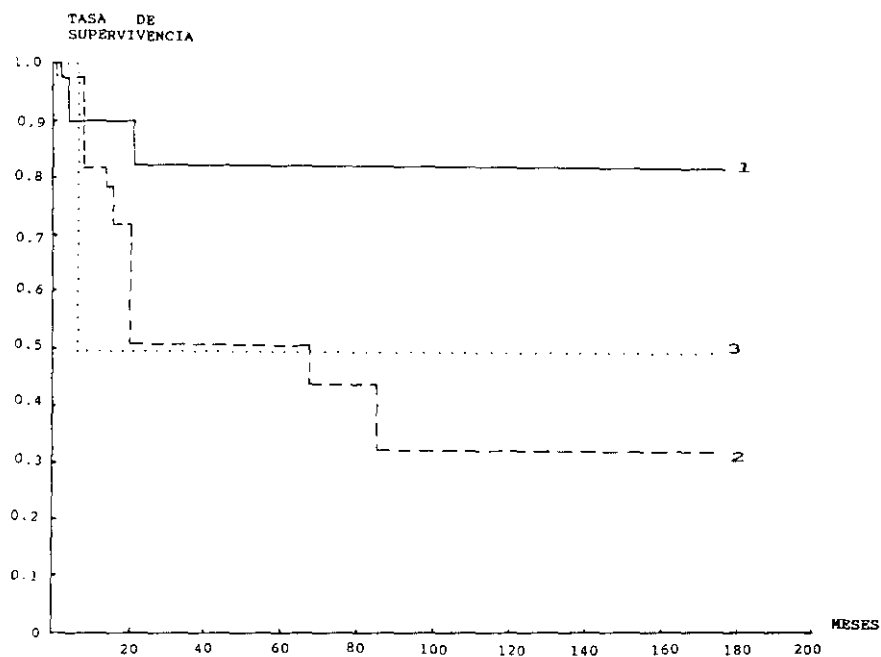
**Análisis univariante**

El análisis estadístico de la variable tratamiento ha mostrado significación estadística respecto a la supervivencia ( $p=0,042$ ) para los tres tipos de tratamiento antes descrito.

SUPERVIVENCIA	CIRUGIA PARCIAL	CIRUGIA AMPLIADA	CIRUGIA + QT
1 AÑO	90%	82%	50%
2 AÑOS	84%	59%	50%
3 AÑOS	84%	54%	50%
5 AÑOS	84%	54%	50%
10 AÑOS	84%	35%	50%

**El TRATAMIENTO también presenta diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.**

## TRATAMIENTO



1. CIRUGIA PARCIAL

2. CIRUGIA AMPLIADA

3. CIRUGIA + QT

1 VS 2 No significativa; 2 VS 3 No significativa y

1 VS 3 No significativa

**2.7. DIAMETRO MAXIMO TUMORAL.**

*Diámetro medio: 9,85 cms. (Máx.= 30 cms. Mín.= 1,5 cms.)*

*Desviación standard: 7,42*

***Distribución de frecuencias***

DIAMETRO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITOS	CENSURADOS	% CENSURADOS
0-5 CMS.	19	35,8	3	16	84,2
6-10 CMS.	16	30,1	3	11	81,2
11-15 CMS.	6	11,3	3	3	50
16-20 CMS.	7	13,2	2	5	71,4
21-25 CMS.	2	3,7	1	1	50
26-30 CMS.	3	5,6	1	2	66,6

***Análisis univariante***

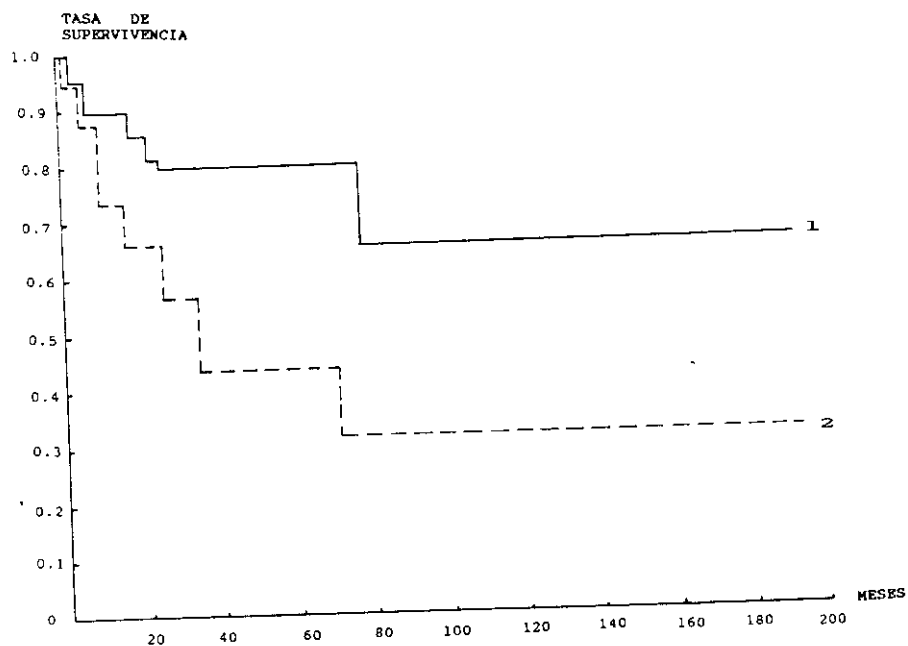
Se realiza la comparación de la supervivencia entre las curvas a partir de un punto de corte situado en los 10 cms. observándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,017$ ). Cuando se emplean dos puntos de corte, uno a los 10 cms. y otro a los 20 cms., la diferencia de las curvas de supervivencia no muestra significación estadística ( $p= 0,055$ ).

SUPERVIVENCIA	0-10 CMS.	11-30 CMS.
1 AÑO	89%	64%
2 AÑOS	81%	56%
3 AÑOS	81%	45%
5 AÑOS	81%	45%
10 AÑOS	64%	34%

**EL DIAMETRO MAXIMO TUMORAL** ha mostrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.



## ***DIAMETRO MAXIMO TUMORAL***



1. DIAMETRO MENOR DE 10 CMS.

2. DIAMETRO MAYOR DE 10 CMS.

1 VS 2 Significativa

**2.8. CELULARIDAD.*****Distribución de frecuencias***

CELULARIDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITOS	CENSURADOS	% CENSURADOS
ABUNDANTE	24	45,3	8	16	66,6
MODERADA	23	43,4	5	18	78,3
ESCASA	6	11,3	0	0	100

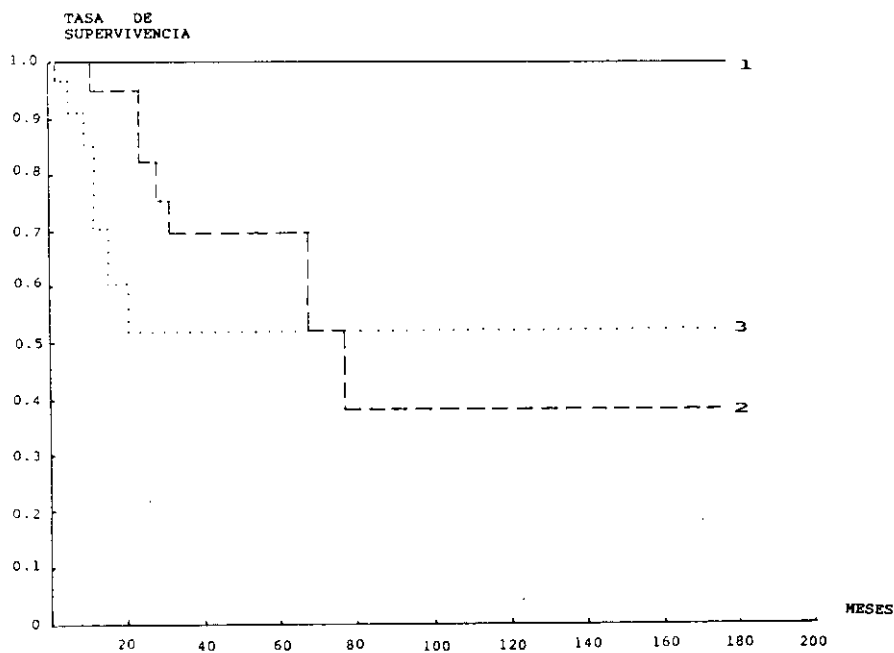
***Análisis univariante***

El estudio estadístico de la celularidad del tumor en cuanto a cantidad celular dividido en tres grupos (celularidad abundante, moderada y escasa) no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia ( $p=0,135$ ).

CELULARIDAD	ESCASA	MODERADA	ABUNDANTE
1 AÑO	100%	96%	61%
2 AÑOS	100%	83%	56%
3 AÑOS	100%	70%	56%
5 AÑOS	100%	70%	56%
10 AÑOS	100%	37%	38%

La CELULARIDAD no muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.

## CELULARIDAD



1. CELULARIDAD ESCASA

2. CELULARIDAD MODERADA

3. CELULARIDAD ABUNDANTE

1 VS 2 No significativa; 2 VS 3 No significativa

1 VS 3 No significativa

**2.9. ATIPIA CELULAR.****Distribución de frecuencias**

ATIPIA CELULAR	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITUS	CENSURADOS	% CENSURADOS
LEVE	24	45,3	1	23	95,8
MODERADA	21	39,6	8	13	61,9
INTENSA	8	15,1	4	4	50

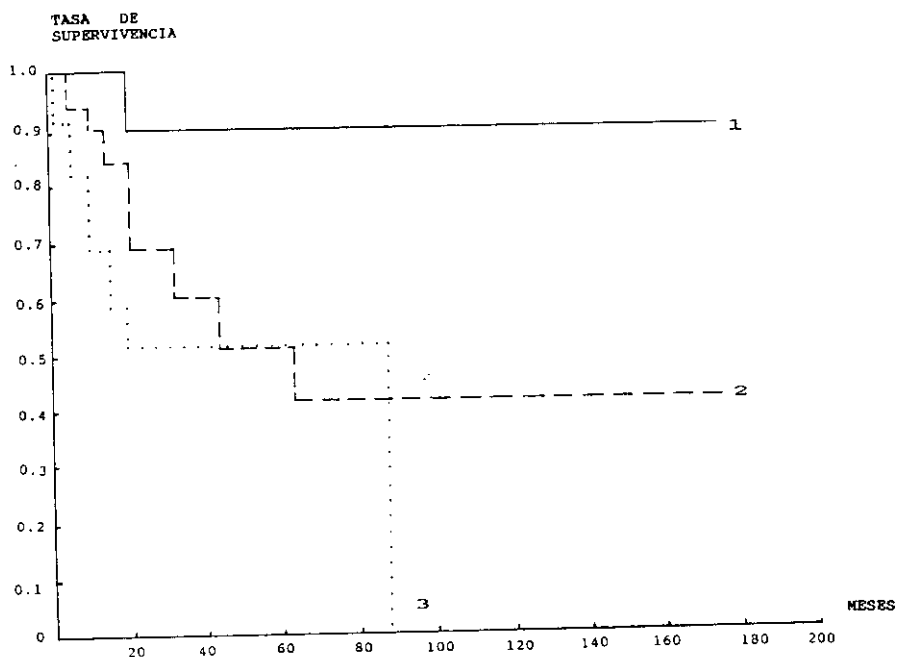
**Análisis univariante**

Hemos realizado la comparación estadística respecto a la supervivencia de las curvas correspondientes a los tres tipos de atipia citológica observando que existe una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,016$ ).

SUPERVIVENCIA	ATIPIA LEVE	ATIPIA MODERADA	ATIPIA INTENSA
1 AÑO	100%	85%	65%
2 AÑOS	91%	63%	56%
3 AÑOS	91%	56%	56%
5 AÑOS	91%	56%	56%
10 AÑOS	91%	37%	9%

La ATIPIA CELULAR presenta, por tanto, diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.

## ATIPIA CELULAR



1. ATIPIA CELULAR ESCASA

2. ATIPIA CELULAR MODERADA

3. ATIPIA CELULAR INTENSA

1 VS 2 Significativa; 2 VS 3 Significativa

1 VS 3 Significativa

**2.10. MITOSIS****Distribución de frecuencias**

MITOSIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITOS	CENSURADOS	% CENSURADOS
< 2 MITOSIS/10 HPF	23	43,4	1	22	95,6
2-6 MITOSIS/10 HPF	16	30,2	4	12	75
> 6 MITOSIS/10 HPF	14	26,4	8	6	42,9

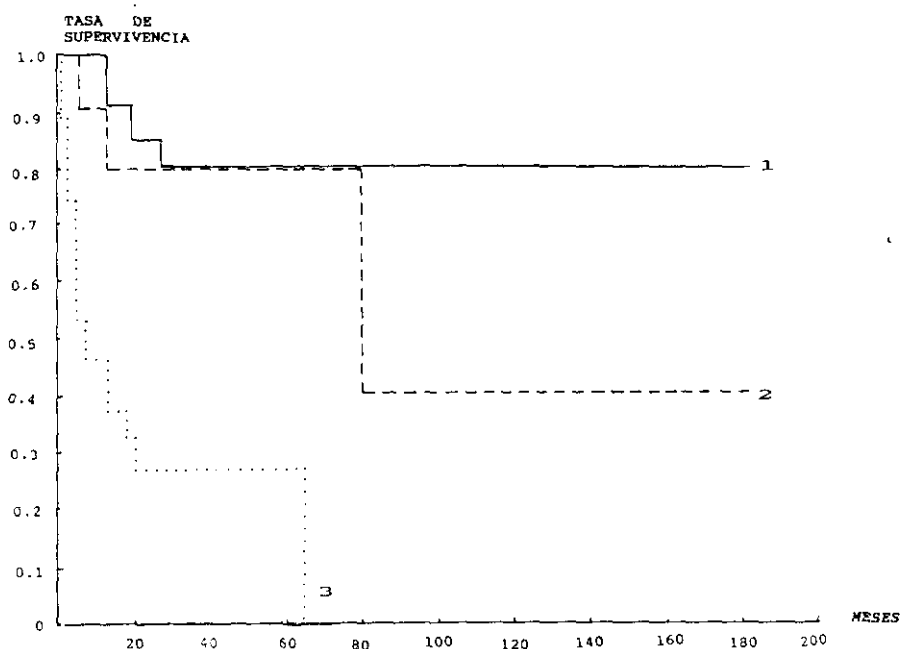
**Análisis univariante**

El estudio realizado sobre las curvas de supervivencia de los tres grupos en que se ha dividido el número de mitosis ha demostrado claras diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,000001$ ) al igual que cuando el estudio se ha realizado dividiendo el número de mitosis en sólo dos grupos (< 6 mitosis/10 HPF y > 6 mitosis/ 10 HPF), en cuyo caso la significación estadística ha sido de  $p= 0,00002$ .

SUPERVIVENCIA	< 2 MITOSIS/10 HPF	2-6 MITOSIS/10 HPF	> 6 MITOSIS/10 HPF
1 AÑO	100%	100%	45%
2 AÑOS	95%	87%	28%
3 AÑOS	80%	87%	28%
5 AÑOS	80%	87%	28%
10 AÑOS	80%	44%	3%

El NUMERO DE MITOSIS muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.

# MITOSIS



1. < 2 MITOSIS/10 HPF

2. 2-6 MITOSIS/10 HPF

3. > 6 MITOSIS/10 HPF

1 VS 2 Significativa; 2 VS 3 Significativa

1 VS 3 Significativa

**2.11. TIPO CELULAR PREDOMINANTE.***Distribución de frecuencias*

TIPO CELULAR	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITOS	CENSURADOS	% CENSURADOS
FUSOCELULAR	32	60,4	11	21	65,6
EPITELIOIDE	21	39,6	2	19	90,5

*Análisis univariante*

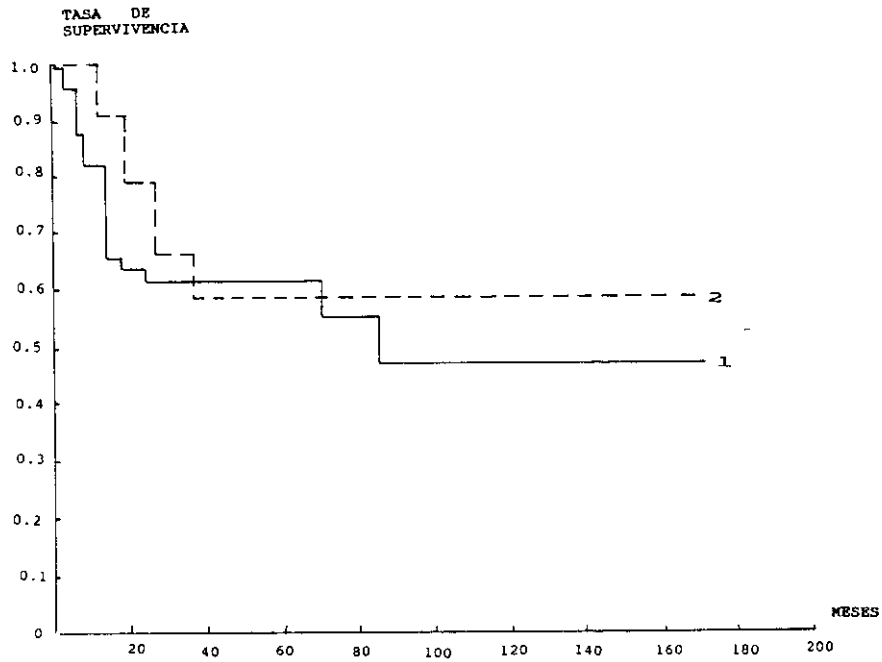
Tras la comparación estadística de las curvas de supervivencia de los dos tipos celulares predominantes en los GISTs se observa que no muestran diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,531$ ).

SUPERVIVENCIA	FUSOCELULAR	EPITELIOIDE
1 AÑO	75%	95%
2 AÑOS	67%	70%
3 AÑOS	67%	60%
5 AÑOS	67%	60%
10 AÑOS	46%	60%

El TIPO CELULAR PREDOMINANTE no muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.



**TIPO CELULAR PREDOMINANTE**



1. FUSOCELULAR

2. EPITELIOIDE

1 VS 2 No significativa

**2.12. NECROSIS.*****Distribución de frecuencias***

NECROSIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITUS	CENSURADOS	% CENSURADOS
SI	30	56,6	10	20	66,6
NO	23	43,4	3	20	86,9

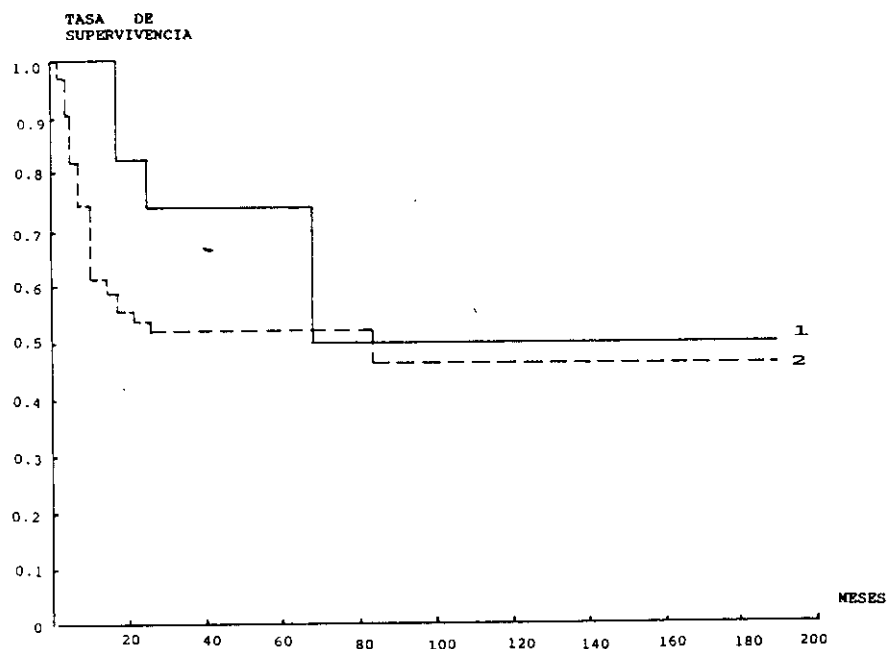
***Análisis univariante***

La presencia de necrosis amplias en los GISTs fué estudiada como variante de posible significación estadística respecto a la supervivencia no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,140$ ) entre los casos que presentaban necrosis y los que no la presentaban.

SUPERVIVENCIA	NO NECROSIS	SI NECROSIS
1 AÑO	100%	69%
2 AÑOS	100%	65%
3 AÑOS	78%	58%
5 AÑOS	78%	58%
10 AÑOS	50%	45%

La presencia de NECROSIS en los GISTs no muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.

## NECROSIS



1. NO NECROSIS

2. SI NECROSIS

1 VS 2 No significativa

## 2.13. INFILTRACION DE MUCOSA O TEJIDOS ADYACENTES AL TUMOR.

### Distribución de frecuencias

INFILTRACION	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITOS	CENSURADOS	% CENSURADOS
NO	34	64,2	5	29	85,3
SI	19	35,8	8	11	57,8

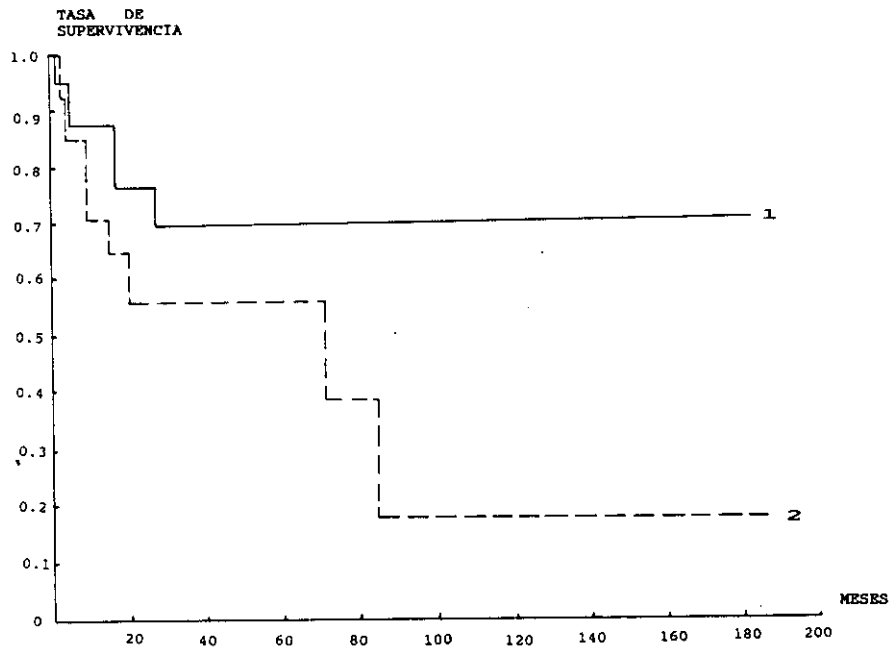
### Análisis univariante

El estudio estadístico de las curvas de supervivencia según se haya o no visto infiltración en mucosa o tejidos adyacentes al tumor ha demostrado diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,042$ ).

SUPERVIVENCIA	NO INFILTRACION	SI INFILTRACION
1 AÑO	90%	63%
2 AÑOS	78%	56%
3 AÑOS	70%	56%
5 AÑOS	70%	56%
10 AÑOS	70%	20%

La INFILTRACION DE MUCOSA O TEJIDOS ADYACENTES AL TUMOR ha mostrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.

**INFILTRACION DE MUCOSA  
O TEJIDOS ADYACENTES AL TUMOR**



1. NO INFILTRACION

2. SI INFILTRACION

1 VS 2 Significativa

## 2 . 1 4 . D I A G N O S T I C O ULTRAESTRUCTURAL.

### *Análisis de frecuencias*

DIAGNOSTICO M.E.	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITOS	CENSURADOS	% CENSURADOS
LEIOMIOMA	6	11,3	0	6	100
LEIOMIOSARCOMA	24	45,3	7	17	70,8
GIST NOS	9	16,9	2	7	77,7
GANT	12	22,6	2	10	83,3
SCHWANNOMA MALIGNO	2	3,8	2	0	0

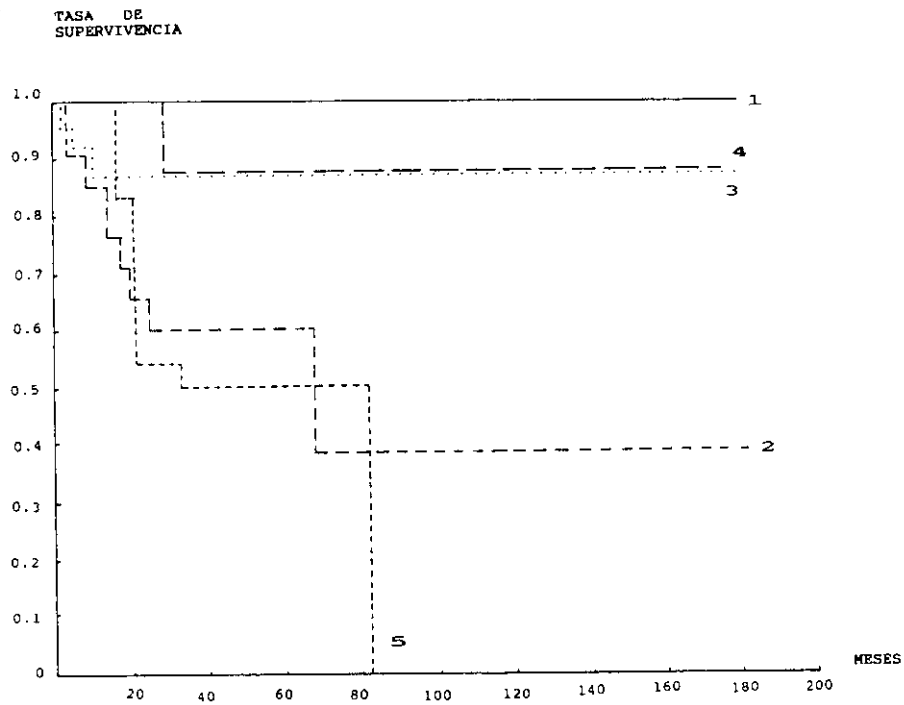
### *Análisis univariante*

La comparación de las curvas de supervivencia de los distintos grupos en que se dividen los GISTs según su diferenciación ultraestructural no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,751$ ).

SUPERVIVENCIA	LEIOMIOMA	LEIOMIOSARCOMA	GIST NOS	GANT	SCHWANNOMA MALIGNO
1 AÑO	100%	90%	91%	92%	100%
2 AÑOS	100%	79%	83%	92%	100%
3 AÑOS	100%	79%	61%	79%	50%
5 AÑOS	100%	60%	61%	79%	50%
10 AÑOS	100%	40%	61%	79%	0%

**El DIAGNOSTICO ULTRAESTRUCTURAL no ha presentado diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.**

## DIAGNOSTICO ULTRAESTRUCTURAL



1. LEIOMIOMA
2. LEIOMIOSARCOMA
3. GANT
4. GIST NOS
5. SCHWANNOMA MALIGNO

**2.15. ORGANELAS CITOPLASMATICAS.****Análisis de frecuencias**

ORGANELAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITOS	CENSURADOS	% CENSURADOS
ESCASAS	32	60,4	5	27	84,4
MODERADAS	5	9,4	1	4	80
ABUNDANTES	16	30,2	7	9	56,3

**Análisis univariante**

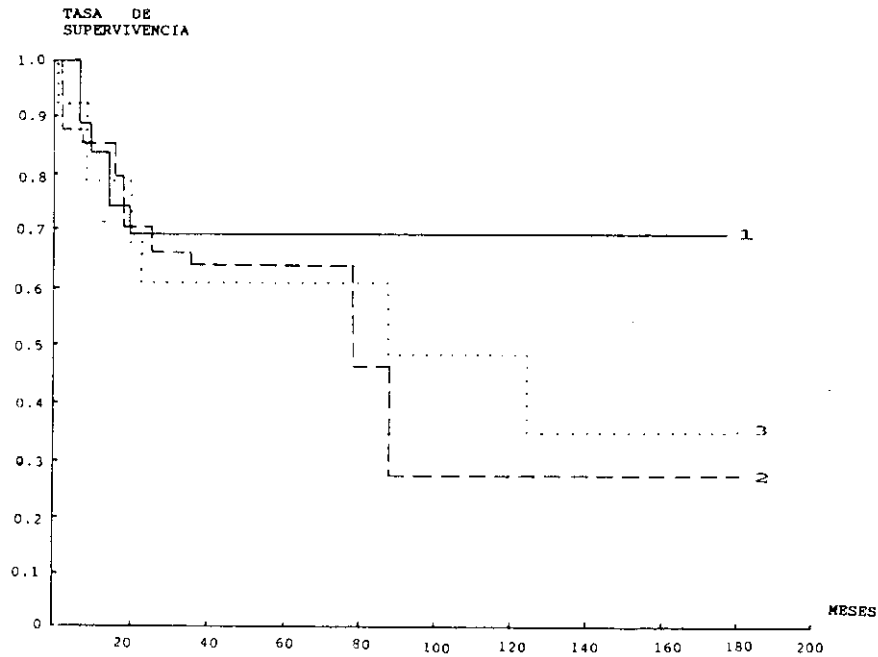
El estudio de la cantidad de organelas presentes en el citoplasma ha dividido los casos en tres grupos: aquellos con escasas organelas, los que tienen una cantidad moderada y los que presentan abundantes organelas. El análisis estadístico de los tres grupos no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,568$ ).

SUPERVIVENCIA	ESCASAS ORGANELAS	MODERADAS ORGANELAS	ABUNDANTES ORGANELAS
1 AÑO	82%	84%	84%
2 AÑOS	67%	71%	70%
3 AÑOS	67%	61%	58%
5 AÑOS	67%	61%	58%
10 AÑOS	67%	35%	25%

La cantidad de ORGANELAS CITOPLASMATICAS no presenta diferencias significativas respecto a la supervivencia.



## ORGANELAS CITOPLASMATICAS



1. ESCASAS

2. MODERADAS

3. ABUNDANTES

1 VS 2 No significativa; 2 VS 3 No significativa

1 VS 3 No significativa

**2.16. MITOCONDRIAS.****Distribución de frecuencias**

MITOCONDRIAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITOS	CENSURADOS	% CENSURADOS
ESCASAS	34	64,2	7	27	79,4
MODERADAS	8	15,1	1	7	87,5
ABUNDANTES	11	20,8	5	6	54,5

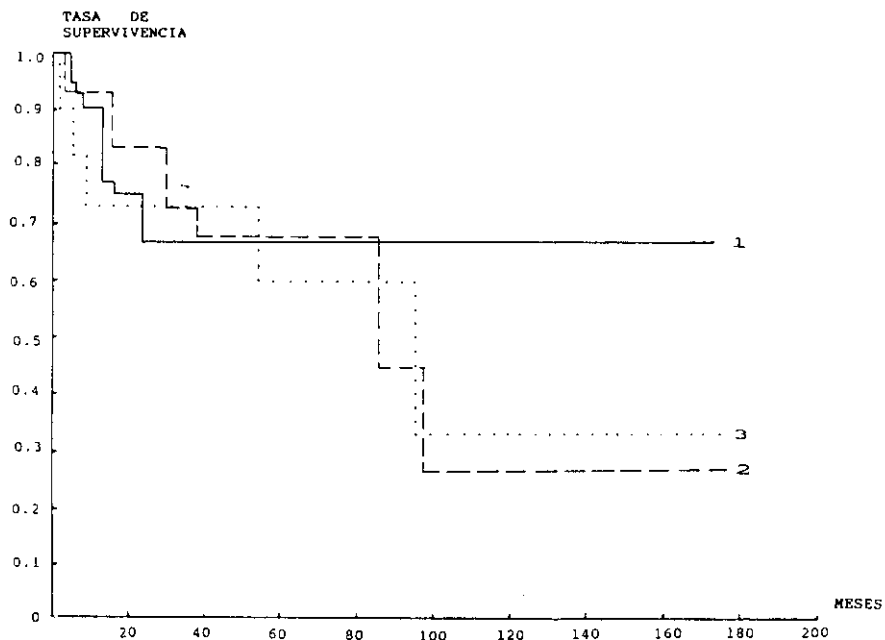
**Análisis univariante**

El estudio de la cantidad de mitocondrias presentes en el citoplasma de las células de los diferentes GISTs se ha hecho dividiendo los tumores en tres grupos: aquellos con escasas mitocondrias; el segundo grupo lo que presentaban una cantidad moderada y el tercer grupo con abundantes mitocondrias. El análisis estadístico de las curvas de supervivencia de los distintos grupos no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,732$ ).

SUPERVIVENCIA	ESCASAS MITOCONDRIAS	MODERADAS MITOCONDRIAS	ABUNDANTES MITOCONDRIAS
1 AÑO	79%	86%	86%
2 AÑOS	65%	68%	65%
3 AÑOS	65%	65%	65%
5 AÑOS	65%	65%	35%
10 AÑOS	65%	23%	23%

La cantidad de MITOCONDRIAS no muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.

## MITOCONDRIAS



1. ESCASAS MITOCONDRIAS

2. MODERADAS MITOCONDRIAS

3. ABUNDANTES MITOCONDRIAS

1 VS 2 No significativa; 2 VS 3 No significativa

1 VS 3 No significativa

**2.17. VESICULAS DE PINOCITOSIS.****Distribución de frecuencias**

PINOCITOSIS	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITUS	CENSURADOS	% CENSURADOS
SI	18	33,9	2	16	88,8
NO	35	66,1	11	24	68,8

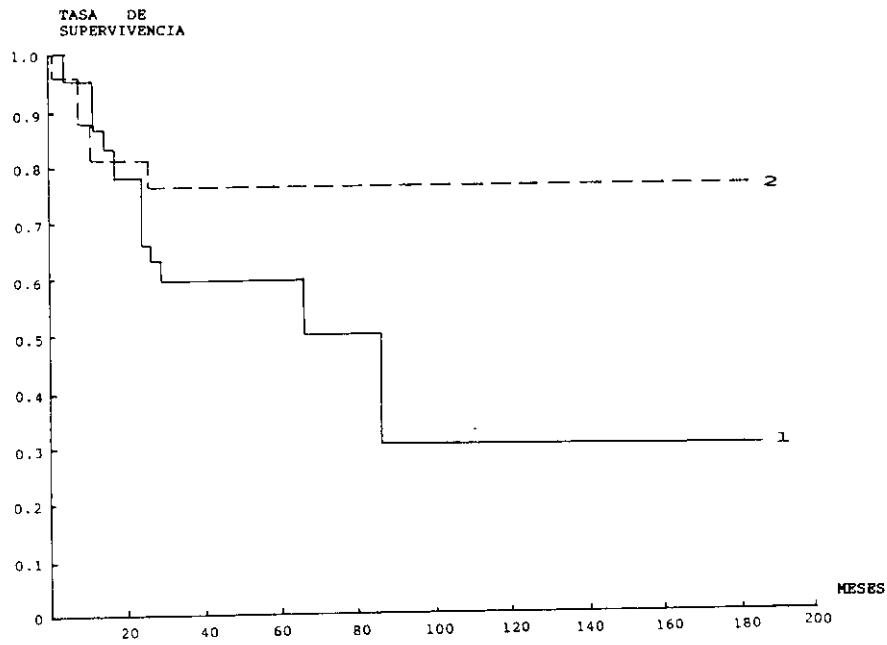
**Análisis univariante**

El estudio de la presencia o no de vesículas de pinocitosis en las células tumorales nos ha permitido dividir nuestros casos en dos grupos distintos. El análisis estadístico de las curvas de supervivencia de estos dos grupos respecto a esta variable no ha mostrado diferencias significativas ( $p=0,190$ ).

SUPERVIVENCIA	NO PINOCITOSIS	SI PINOCITOSIS
1 AÑO	82%	89%
2 AÑOS	65%	75%
3 AÑOS	60%	75%
5 AÑOS	60%	75%
10 AÑOS	28%	75%

La presencia de VESICULAS DE PINOCITOSIS no muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.

## VESICULAS DE PINOCITOSIS



1. NO PINOCITOSIS

2. SI PINOCITOSIS

1 VS 2 No significativa

**2.18. GRANULOS NEUROSECRETORES.****Distribución de frecuencias**

GRANULOS NEUROSECRETORES	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITOS	CENSURADOS	% CENSURADOS
SI	13	24,5	3	10	76,9
NO	40	75,5	10	30	75

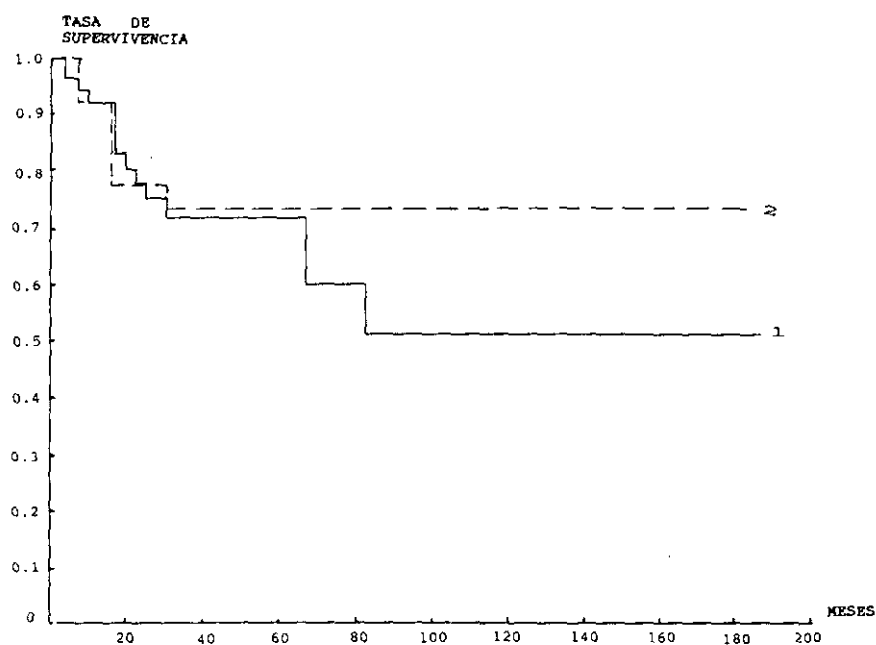
**Análisis univariante**

Se han dividido los GISTs en dos grupos según presentasen o no gránulos neurosecretores en los citoplasmas de las células tumorales y tras realizar el análisis estadístico de las curvas de supervivencia se ha observado que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,617$ ).

SUPERVIVENCIA	NO GRANULOS	SI GRANULOS
1 AÑO	83%	84%
2 AÑOS	68%	71%
3 AÑOS	63%	71%
5 AÑOS	63%	71%
10 AÑOS	46%	71%

La presencia de GRANULOS NEUROSECRETORES no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.

## GRANULOS NEUROSECRETORES



1. NO GRANULOS

2. SI GRANULOS

1 VS 2 No significativa

## 2 . 1 9 .        P R O L O N G A C I O N E S D E N D R I T I C A S .

### *Distribución de frecuencias*

PROLONGACIONES	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITUS	CENSURADOS	% CENSURADOS
SI	24	45,3	6	18	75
NO	29	54,7	7	22	75,9

### *Análisis univariante*

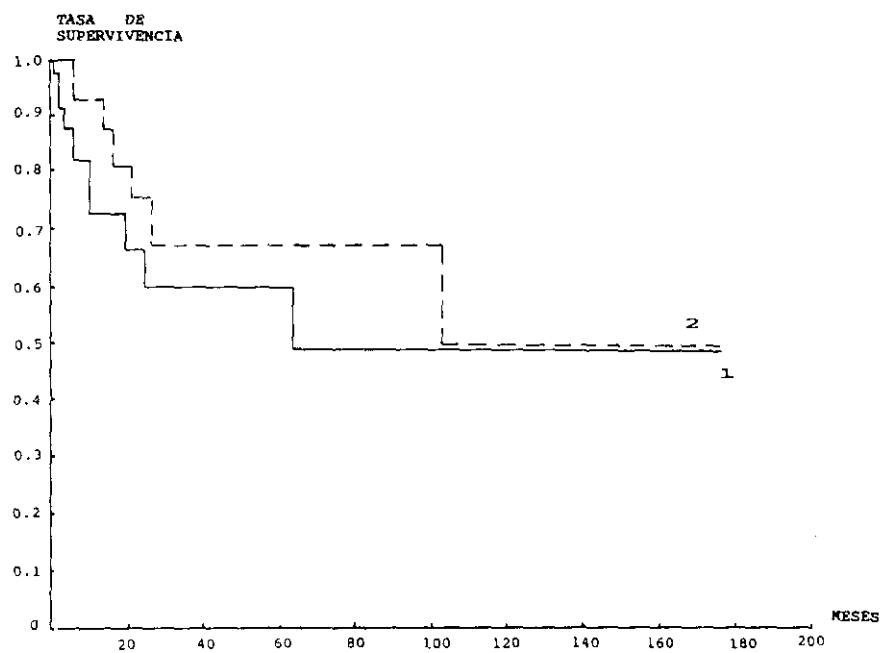
El estudio de la presencia de prolongaciones tipo dendritico en la superficie celular de las células tumorales nos ha llevado a dividir los GISTs en dos grupos según presentaran o no dichas prolongaciones. El análisis estadístico de las curvas de supervivencia de estos dos grupos no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,517$ ).

SUPERVIVENCIA	NO PROLONGACIONES	SI PROLONGACIONES
1 AÑO	78%	90%
2 AÑOS	67%	79%
3 AÑOS	60%	72%
5 AÑOS	60%	72%
10 AÑOS	48%	48%

La presencia de PROLONGACIONES TIPO DENDRITICO en la superficie celular no muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.



## PROLONGACIONES DENDRITICAS



1. NO PROLONGACIONES

2. SI PROLONGACIONES

1 VS 2 No significativa

**2.20. UNIONES PRIMITIVAS.****Distribución de frecuencias**

UNIONES PRIMITIVAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITUS	CENSURADOS	% CENSURADOS
SI	27	50,9	5	22	81,5
NO	26	49,1	8	18	69,2

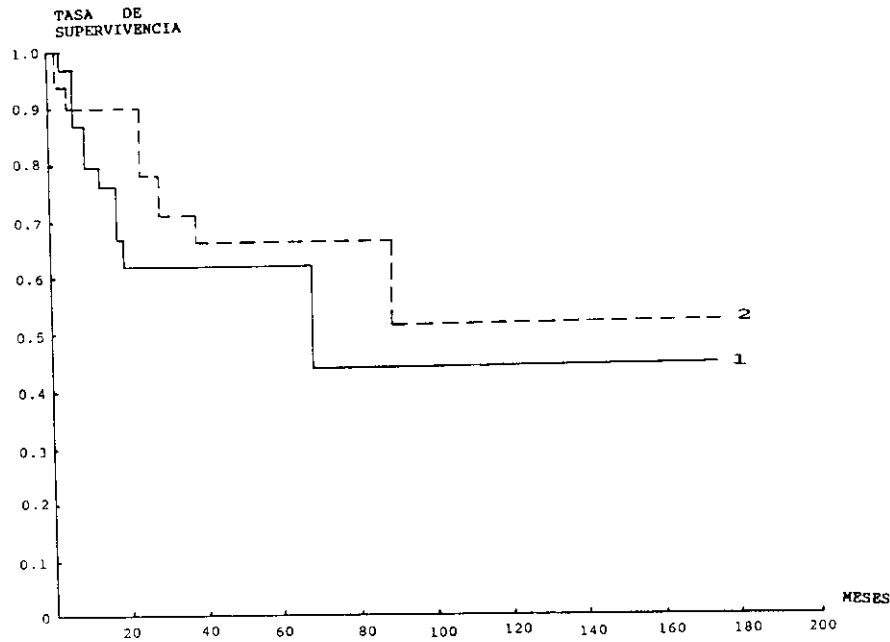
**Análisis univariante**

Se ha realizado el estudio de la presencia de uniones primitivas en la superficie de las células tumorales agrupando los tumores en dos grupos según las presentan o no. El análisis estadístico de esta variable respecto a la supervivencia no ha mostrado diferencias significativas ( $p=0,550$ ).

SUPERVIVENCIA	NO UNIONES	SI UNIONES
1 AÑO	72%	89%
2 AÑOS	64%	75%
3 AÑOS	64%	68%
5 AÑOS	64%	68%
10 AÑOS	42%	54%

La presencia de UNIONES PRIMITIVAS en la superficie celular no ha mostrado diferencias significativas respecto a la supervivencia.

## UNIONES PRIMITIVAS



1. NO UNIONES PRIMITIVAS

2. SI UNIONES PRIMITIVAS

1 VS 2 No significativa

**2.21. LAMINA EXTERNA.*****Distribución de frecuencias***

LAMINA EXTERNA	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITUS	CENSURADOS	% CENSURADOS
SI	32	60,4	7	25	78,1
NO	21	39,6	6	15	71,4

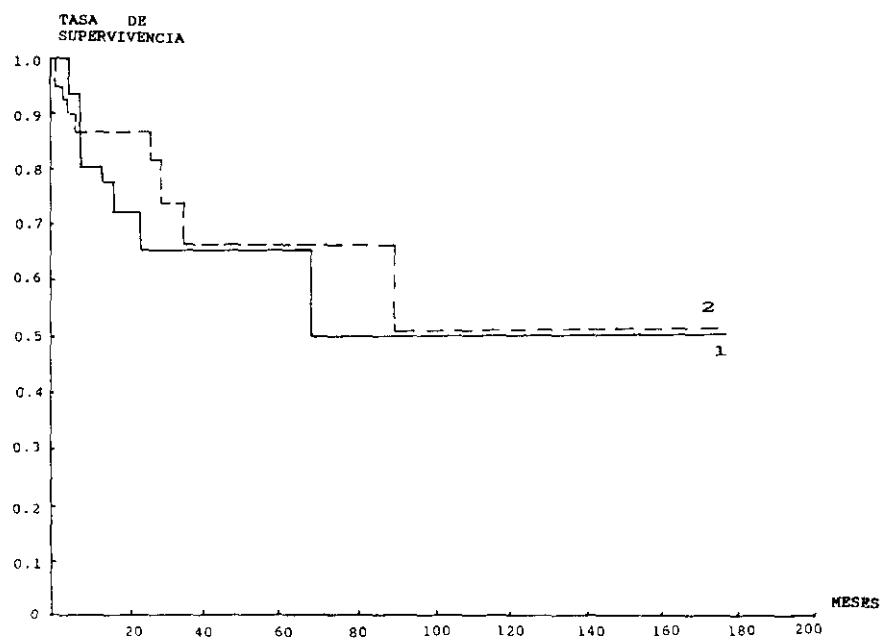
***Análisis univariante***

El estudio de la presencia de lámina externa rodeando la superficie celular de manera continua o discontinua ha permitido dividir los GISTs en dos grupos según la presentaran o no. El análisis estadístico no ha mostrado diferencias significativas entre las curvas de supervivencia de ambos grupos ( $p=0,736$ ).

SUPERVIVENCIA	NO LAMINA EXTERNA	SI LAMINA EXTERNA
1 AÑO	71%	86%
2 AÑOS	63%	71%
3 AÑOS	63%	63%
5 AÑOS	63%	63%
10 AÑOS	47%	47%

La presencia de LAMINA EXTERNA en la superficie celular no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.

## LAMINA EXTERNA



1. NO LAMINA EXTERNA

2. SI LAMINA EXTERNA

1 VS 2 No significativa

**2. 22. MATRIZ EXTRACELULAR.***Distribución de frecuencias*

MATRIZ EXTRACELULAR	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITUS	CENSURADOS	% CENSURADOS
ESCASA	42	79,4	10	32	76,2
MODERADA	7	13,2	1	6	85,7
ABUNDANTE	4	7,4	2	2	50

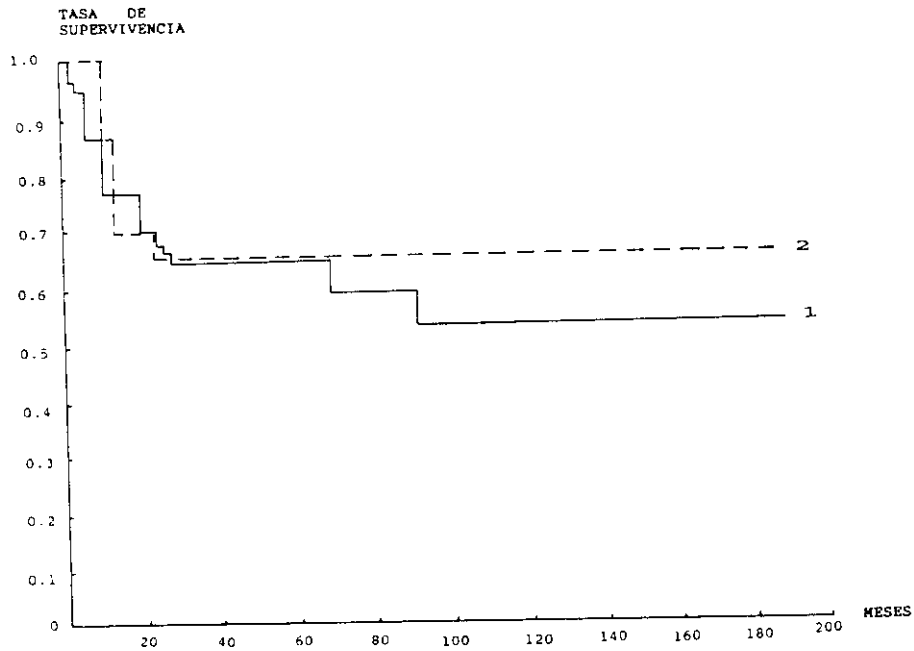
*Análisis univariante*

El estudio de la cantidad de matriz extracelular presente en los diversos GISTs nos permitió dividirlos en tres grupos para ver si existían diferencias estadísticamente significativas entre ellos respecto a la supervivencia. No se encontraron dichas diferencias ( $p=0,922$ ).

SUPERVIVENCIA	ESCASA	MODERADA	ABUNDANTE
1 AÑO	80%	81%	81%
2 AÑOS	70%	67%	67%
3 AÑOS	65%	67%	66%
5 AÑOS	65%	60%	66%
10 AÑOS	49%	60%	66%

**La MATRIZ EXTRACELULAR no muestra diferencias significativas respecto a la supervivencia.**

## **MATRIZ EXTRACELULAR**



1. ESCASA MATRIZ

2. MODERADA MATRIZ

3. ABUNDANTE MATRIZ

1 VS 2 No significativa; 2 VS 3 No significativa

1 VS 3 No significativa

2.23. CD34.*Distribución de frecuencias*

CD34	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITUS	CENSURADOS	% CENSURADOS
POSITIVOS	22	50	5	17	77,3
NEGATIVOS	22	50	6	16	72,7

*Análisis univariante*

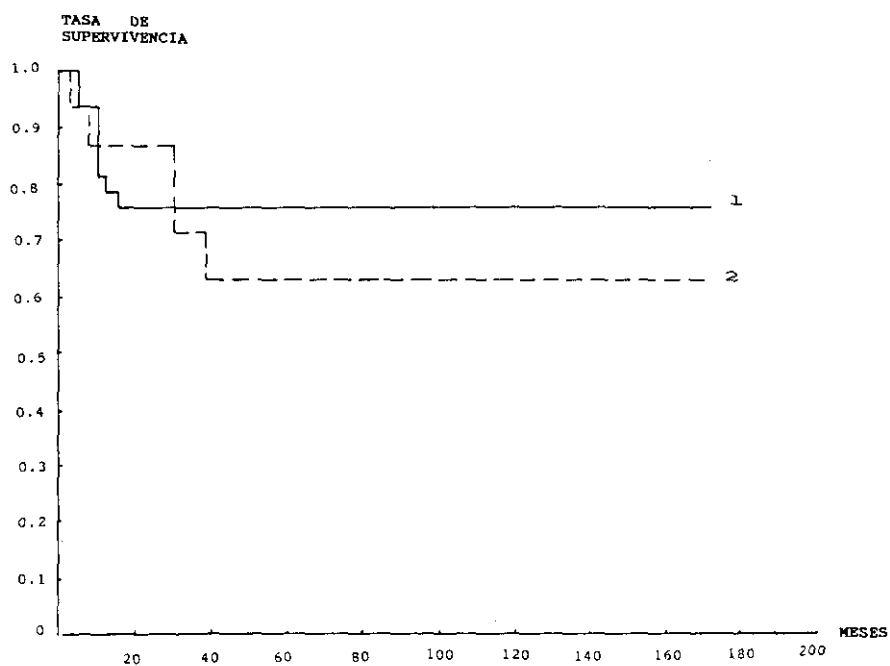
Se estudiaron los casos de GISTs con estudio inmunohistoquímico para CD34 y se compararon las curvas de supervivencia de aquellos casos con CD34 + y de los CD34 -, obteniéndose que la diferencia no era estadísticamente significativa ( $p=0,778$ ).

SUPERVIVENCIA	CD34 NEGATIVO	CD34 POSITIVO
1 AÑO	80%	90%
2 AÑOS	73%	90%
3 AÑOS	73%	60%
5 AÑOS	73%	60%
10 AÑOS	73%	46%

El CD34 no ha mostrado diferencias significativas respecto a la supervivencia.



**CD34**



1. CD34 NEGATIVO

2. CD34 POSITIVO

1 VS 2 No significativa

2.24. KI67.*Distribución de frecuencias*

KI67	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	EXITOS	CENSURADOS	% CENSURADOS
< 33%	30	6,9	5	25	83,3
33-66%	11	23,9	4	7	63,3
> 66%	2	4,6	2	0	0

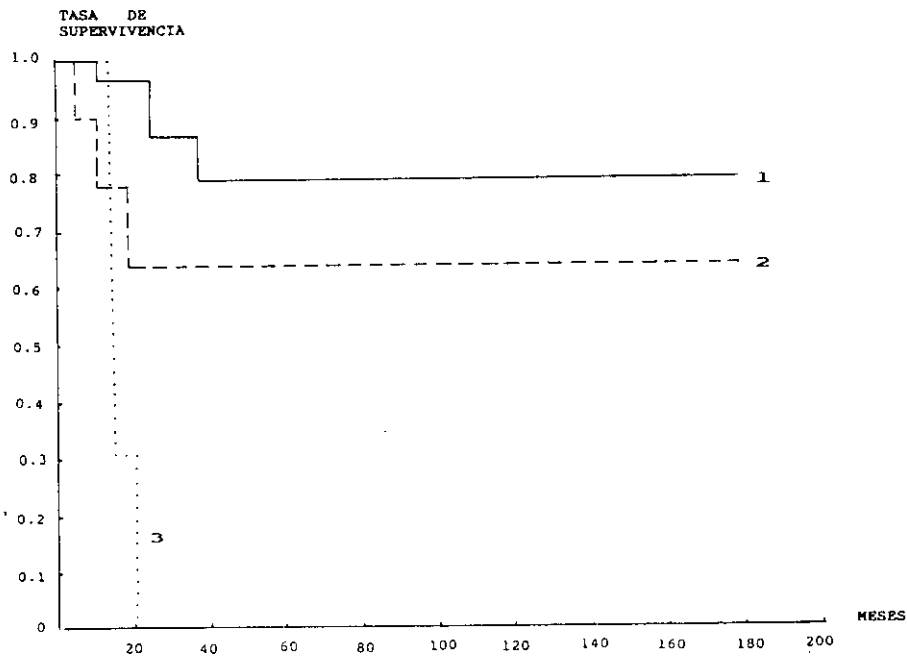
*Análisis univariante*

El estudio inmunohistoquímico de los GISTs respecto al anticuerpo KI67 nos llevó a dividir en tres grupos los tumores según el mayor o menor marcaje celular. Estos tres grupos fueron los siguientes: aquellos en los que se marcaban menos del 33% de las células; los que marcaban entre el 33 y el 66% y los que marcaban más del 66%. El análisis estadístico al comparar las curvas de supervivencia de estos tres grupos dió diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.00014$ ).

SUPERVIVENCIA	KI67 < 33%	KI67 33-66%	KI67 > 66%
1 AÑO	98%	78%	40%
2 AÑOS	98%	65%	33%
3 AÑOS	87%	65%	33%
5 AÑOS	80%	65%	33%
10 AÑOS	80%	35%	33%

*El KI67 muestra diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia.*

**KI67**



1. < 33%

2. 33-66%

3. > 66%

1 VS 2 Significativa; 2 VS 3 Significativa;

1 VS 3 No significativa

## 2.25. ANALISIS MULTIVARIANTE.

### REGRESION DE COX.

#### FACTORES ESTUDIADOS

#### ANALISIS UNIVARIANTE

1. EDAD	
2. SEXO	
3. LOCALIZACION	
4. SINTOMATOLOGIA	
5. TRATAMIENTO	
6. TAMAÑO	
7. CELULARIDAD	1. LOCALIZACION p=0,026
8. ATIPIAS	2. SINTOMATOL. P=0,039
9. MITOSIS	3. TRATAMIENTO P=0,042
10. NECROSIS	4. TAMAÑO p=0,017
11. TIPO CELULAR	5. ATIPIA p=0,016
12. INFILTRACION	6. MITOSIS p=0,00001
13. DIAGNOSTICO ME	7. INFILTRAC. p=0,042
13. ORGANELAS	8. KI67 p=0,0001
14. MITOCONDRIAS	
15. PINOCITOSIS	
16. GRANULOS NS	
17. PROLONGACIONES DEND.	
17. UNIONES PRIMITIVAS	
18. LAMINA EXTERNA	
19. MATRIZ EXTRACELULAR	
20. CD34	
21. KI67	

SELECCION DE  
FACTORES

ANALISIS MULTIVARIANTE  
REGRESION DE COX

- |                 |                                       |
|-----------------|---------------------------------------|
| 1. LOCALIZACION | 1. LOCALIZACION + TAMAÑO $p=0,015$    |
|                 | 2. LOCALIZACION + ATIPIA $p=0,008$    |
|                 | 3. LOCALIZACION + MITOSIS $p=0,00004$ |
|                 | 4. LOCALIZACION + INFILTR. $p=0,02$   |
|                 | 5. LOCALIZACION + KI67 $p=0,0002$     |
| 2. TAMAÑO       | 6. TAMAÑO + ATIPIA $p=0,008$          |
|                 | 7. TAMAÑO + MITOSIS $p=0,00002$       |
|                 | 8. TAMAÑO + INFILTR. $p=0,019$        |
|                 | 9. TAMAÑO + KI67 $p=0,0001$           |
| 3. ATIPIA       | 10. ATIPIA + MITOSIS $p=0,00004$      |
|                 | 11. ATIPIA + INFILTR. $p=0,023$       |
|                 | 12. ATIPIA + KI67 $p=0,002$           |
| 4. MITOSIS      | 13. MITOSIS + INFILTR. $p=0,00003$    |
|                 | 14. MITOSIS + KI67 $p=0,000002$       |
| 5. INFILTRACION | 15. INFILTR. + KI67 $p=0,0004$        |

Posteriormente se realizaron también estudios multivariantes con grupos de tres variables no obteniéndose mayor significación estadística respecto a la supervivencia con estas combinaciones que si la única variable a estudiar era el número de mitosis.

Así, por ejemplo:

- MITOSIS + TAMAÑO + LOCALIZACION  $p=0,00006$
- MITOSIS + TAMAÑO + INFILTRACION  $P=0,00007$ , etc.

## **DISCUSSION**

## 1. REVISION DE LA LITERATURA.

### 1.1. GENERALIDADES.

La pared del tubo gastrointestinal comprende 4 capas fundamentales: una capa epitelial, la mucosa y tres capas de origen mesenquimal, la submucosa, la muscular propia y la serosa. La mucosa y la submucosa están separadas por la muscularis mucosae que comprende dos planos finos de músculo liso, junto con cantidades variables de tejido elástico. En el plano interno las fibras musculares están dispuestas en forma circular y en el externo en forma longitudinal. La muscularis mucosae probablemente permite el desplazamiento localizado de la mucosa. Además, la muscularis envía pequeños haces de fibras lisas al epitelio. En el intestino delgado llega un haz de fibras lisas desde la muscularis mucosae al extremo de cada vellosidad. Tales haces contienen las células de músculo liso más largas del cuerpo. En el intestino grueso los haces terminan en la membrana basal del epitelio.

La muscular propia es una capa compuesta por dos planos bastante nítidos de músculo liso. La capa interna tiene fibras circulares y es un poco más gruesa que la externa que las tiene longitudinales. De la muscular propia dependen los movimientos peristálticos que son los que impulsan el alimento por el intestino. La motilidad intestinal es un proceso complejo regulado por la interrelación entre músculo liso intestinal, los

plexos nerviosos entéricos, el sistema nervioso autonómico extrínseco al intestino y las hormonas<sup>158</sup>.

El intestino normal contiene tres plexos neurales que están formados por neuronas, fibras nerviosas y células de Schwann de soporte. Los nervios son casi exclusivamente no mielinizados, pero puede encontrarse de forma ocasional alguna fibra mielinizada, probablemente de origen extrínseco. El plexo mientérico de Auerbach se sitúa entre las capas musculares circular y longitudinal, mientras que los plexos submucosos están presentes en la submucosa inmediatamente por debajo de la muscularis mucosae (plexo de Meissner) o justo por encima de la capa muscular circular (plexo de Henle). La existencia de otro plexo de origen extrínseco se ha podido demostrar en estos últimos años. Stach<sup>159</sup>, empleando una técnica de yoduro de osmio y tetróxido de zinc, demostró la presencia de un plexo en la parte más externa de la capa circular muscular. En esta área se ha observado una importante riqueza en células intersticiales de Cajal<sup>160</sup>.

El plexo de Auerbach o mientérico, el más importante de los descritos, contiene fibras preganglionares de la división parasimpática del sistema nervioso autónomo y dichas fibras (excepto en la parte distal del intestino grueso) derivan del nervio neumogástrico y por consiguiente, del parasimpático craneal. Estas fibras establecen sinapsis con las células de los ganglios terminales en el plexo, las cuales de este modo son células parasimpáticas posganglionares. Las fibras



posganglionares emitidas por tales células terminan en su mayor parte en las células musculares que estimulan. Las fibras posganglionares de la división simpática del sistema autónomo, que en su mayor parte surgen de las células ganglionares de los ganglios prevertebrales, también contribuyen a formar el plexo de Auerbach aunque no tienen relevos en tal sitio sino que directamente llegan a las células musculares lisas<sup>161</sup>.

### 1.2. TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES (GISTs).

CLINICAMENTE, estos tumores debutan con dolor abdominal, masa y sangrado gastrointestinal. La mayoría de los casos ocurren en adultos de edad media o avanzada aunque también se han descrito en niños y adultos jóvenes<sup>20,21,35,39,99</sup> siendo, la mayor parte de estos últimos, malignos. Algunos de tales tumores estaban asociados a una infección por HIV y contenían VEB<sup>162</sup>. Los varones suelen afectarse con más frecuencia que las mujeres<sup>20,99</sup>.

Otros casos aparecen asociados a la enfermedad de Von Recklinghausen<sup>76,122,163</sup>. GISTs solitarios o múltiples han sido descritos entre el 11 y el 25% de los pacientes con neurofibromatosis tipo I<sup>76</sup>. Estos tumores suelen ser benignos y se consideran parte del espectro de la enfermedad<sup>164</sup>. Hjerstad y col.<sup>165</sup> han considerado muy importante distinguir entre los GISTs miogénicos y neurogénicos, no sólo por su distinto comportamiento biológico sino por el hecho de que pueden servir como marcadores de esta enfermedad. River y col.<sup>166</sup> y Sivak y

col.<sup>167</sup> estimaron que entre el 3,2% y el 6,4% de los tumores del intestino delgado eran neurogénicos, en su mayoría neurofibromas benignos. En un paciente con enfermedad de Von Recklinghausen una neoplasia estromal maligna del tracto gastrointestinal debe ser considerada en principio como un schwannoma maligno<sup>168</sup> aunque otro tipo de GISTs han sido referidos en la neurofibromatosis<sup>46,49,76</sup>, así por ejemplo, la presencia de múltiples GISTs con fibras skeinoides a nivel ultraestructural ha sido recientemente presentado como una de las manifestaciones gastrointestinales de la neurofibromatosis tipo I<sup>69</sup>. El origen de estos tumores sería el plexo nervioso autonómico de la pared de intestino delgado.

Por último, los GISTs han sido descritos en el síndrome o triada de Carney<sup>170</sup> que asocia condromas pulmonares, paragangliomas extraadrenales y tumores estromales gástricos. Sólo uno de cada cuatro de los pacientes estudiados por Carney tenían la triada completa. En estos casos los tumores son típicamente múltiples, malignos y de morfología epitelioides. Suele presentarse en mujeres jóvenes y se desconoce la explicación para esta extraña asociación. Los tumores gástricos en estos casos fueron inicialmente considerados como leiomiomas epitelioides por su apariencia histológica pero, en ninguno ha sido posible probar su diferenciación hacia músculo liso. Varios estudios<sup>171,172</sup>, en cambio, han presentado evidencias de diferenciación neuroectodérmica y postulado un origen de estos tumores a partir del plexo mientérico autonómico gástrico<sup>172</sup> e incluso se ha especulado con un origen en las llamadas células

intersticiales (neuroides) de Cajal. En cuanto a la evolución de estos tumores gástricos, al contrario que los leiomiomas gástricos esporádicos, suelen tener un curso indolente incluso tras múltiples recidivas o desarrollo de metástasis.

Respecto a la clínica de los GANT se ha observado que la edad de presentación de estos tumores es muy variable (de 10 a 85 años) y existe un ligero predominio masculino. El intestino delgado es su localización más frecuente seguido por el estómago. También se han descrito casos primarios de retroperitoneo y mesenterio<sup>20,27</sup> e incluso localizados en colon<sup>173</sup>. Estos tumores suelen asociarse con comportamiento muy agresivo<sup>24</sup>.

En cuanto a la LOCALIZACION de los GISTs, el estómago y el intestino delgado son las localizaciones más frecuentes mientras que en el esófago, el recto y el ano son verdaderamente raros<sup>122,174</sup>. Los tumores gástricos se sitúan en el 40% de los casos en el cuerpo gástrico, el 25% en antro y el 20% en píloro. Los de intestino delgado con diferenciación hacia músculo liso son predominantemente distales y pueden ser ocasionalmente múltiples.

MACROSCOPICAMENTE, los tumores más diferenciados hacia músculo liso son muy típicos (bien circunscritos, blandos y de aspecto fasciculado). Pueden presentar calcificaciones. El 60% de los tumores gástricos son submucosos y crecen hacia la luz donde hacen una proyección blanda. A veces, se observa una

ulceración central (más frecuente en los tumores malignos) que puede penetrar profundamente en la masa tumoral y originar una hematemesis. Otro 30% son subserosos y el 10% restantes intramusculares. Se ha observado además que los tumores localizados en el estómago suelen tener mejor pronóstico que los del intestino delgado<sup>119,175</sup> aunque no todos los autores están de acuerdo con esto<sup>106</sup>. Los tumores que suponen un hallazgo accidental en un acto quirúrgico por cualquier otro motivo suelen tener un excelente pronóstico<sup>106</sup>. La presencia de ulceración de la mucosa suprayacente al tumor suele indicar un comportamiento maligno<sup>106</sup> pero no es un factor pronóstico independiente.

En lo que se refiere a los GANT, macroscópicamente son tumores bien demarcados o encapsulados y muestran una consistencia bastante firme. Su apariencia es a menudo heterogénea por la hemorragia, necrosis y el cambio quístico<sup>27</sup>. Según Lawers y col.<sup>27</sup> estos tumores suelen ser más blandos a la palpación que los leiomiomas típicos y en algunos casos recuerdan macroscópicamente al tejido cerebral. Las células neoplásicas que son fusiformes o epitelioides pueden adoptar un patrón de crecimiento difuso, estoriforme, en empalizada o fascicular entrelazado que se acompaña a menudo de una rica red vascular y de áreas de hemorragia.

La HISTOLOGIA de los GISTs muestra una proliferación más o menos inmadura de células fusiformes o epitelioides que surgen de las capas musculares del tracto gastrointestinal. Se



denominaban leiomioblastomas cuando más del 50% de las células tumorales eran poligonales y se disponían con un patrón de crecimiento vagamente organoide<sup>5</sup>. Un artefacto que era útil a nivel diagnóstico cuando estos tumores estaban fijados en formol era la presencia de citoplasmas claros<sup>5</sup>. Aunque originalmente se pensó que las formas inmaduras eran variantes atípicas de leiomiomas o leiomiosarcomas, los estudios más actuales han demostrado que sólo una pequeña parte de estos tumores muestra realmente características ultraestructurales e inmunohistoquímicas de diferenciación a músculo liso. La gran mayoría parecen estar compuestos de una proliferación de células estromales primitivas relativamente indiferenciadas con capacidad de diferenciación miogénica limitada o incompleta. Un pequeño grupo de estos tumores muestra evidencia de diferenciación schwanniana a nivel inmunohistoquímico; otro ha demostrado su procedencia del plexo autonómico gastroentérico y otro muestra características mixtas. Sólo un mínimo de lesiones, principalmente confinadas a esófago y recto corresponden a leiomiomas y leiomiosarcomas bien diferenciados de tipo convencional. Se han descrito además tumores con amplias áreas mixoides<sup>68,176</sup> y otros con importante infiltrado inflamatorio crónico<sup>177</sup> aunque no se ha demostrado que dichos rasgos tengan relación directa con el pronóstico.

Los tumores neurogénicos primarios del tracto gastrointestinal son raros. Originariamente se clasificaron en dos grupos basados en los hallazgos microscópicos: los de origen

en vaina nerviosa periférica (schwannoma y neurofibroma) y los de los sistemas simpático o cromafín (neuroblastoma, ganglioneuroma y paraganglioma). También se han descrito tumores con una mezcla de patrones histológicos de unos y otros<sup>178-180</sup>.

En cuanto a los tumores derivados de vaina neural, Appelman and col.<sup>62,76,99,107,181</sup> describieron un tumor neurogénico benigno, bajo el nombre de "pequeño nódulo fusocelular intramuscular", que era más frecuente en el estómago y demasiado pequeño para originar alteraciones clínicas. Evaluaron la incidencia de schwannoma gástrico como del 2 al 6% de los GIST. Estos tumores son más frecuentes en mujeres y se manifiestan como una masa nodular única con una excavación profunda en la mucosa suprayacente y cambio quístico en el tumor. Microscópicamente se caracterizan por la presencia de un reborde linfoide periférico y por la variación en forma y tamaño del núcleo de las células tumorales. Difieren de los schwannomas convencionales de partes blandas en que tienen espirales regulares o un patrón estoriforme pero no muestran la típica empalizada. Cuando la empalizada nuclear se observa en un GIST se considera signo de un tumor de músculo liso<sup>62</sup>. El manguito linfoide prominente periférico de este tumor es casi patognomónico del mismo y muy raro en los schwannomas de partes blandas.

Por otro lado, la atipia nuclear en estos tumores puede llevar a errores diagnósticos. Se han descrito tumores de este tipo que se han denominado neurofibromas o sarcomas neurogénicos

del estómago<sup>182-184</sup> pero en los que la buena evolución y la falta de actividad mitótica implica la naturaleza benigna de estas lesiones.

Los GISTs han sido también estudiados mediante punción-aspiración con aguja fina<sup>185-187</sup> observándose extendidos muy celulares que consisten en una combinación de pequeños fragmentos de tejido cohesivos y una población de células dispersas. Los grupos grandes tienen bordes irregulares y un patrón ramificado complejo. En zonas menos cohesivas se observa un material finamente fibrilar entre los núcleos. Las células individuales son ovoides o en forma de cigarro puro, pequeñas y relativamente uniformes. Un equivalente citológico del halo perinuclear son las pequeñas vacuolas adyacentes a algunos núcleos. Las mitosis son infrecuentes en los extendidos citológicos y aunque puede apreciarse importante atipia citológica, no se ha apreciado una clara correspondencia entre los hallazgos citológicos de malignidad y el comportamiento biológico maligno del tumor<sup>185,188</sup>.

Finalmente, debemos comentar que se ha descrito una posible lesión precursora de los GISTs. Son los llamados "microleiomiomas gástricos hiper celulares"<sup>177,189</sup>. Se trata de lesiones menores de un cm. de diámetro, generalmente hallazgos casuales en la cirugía de un carcinoma y que presentan elevada celularidad y suelen ser habitualmente vimentina y CD34-positivos y actina músculo-específica y desmina-negativos al igual que la mayoría de los GISTs.

### 1.3. INMUNOHISTOQUIMICA DE LOS GISTS.

Pike y col.<sup>190</sup> observaron positividad para vimentina en el 90% de los tumores estromales de intestino delgado estudiados por ellos y positividad para S-100 en el 85%. Estos tumores eran desmina negativos pero el 85% se teñía con actina músculo específica. Mazur y col.<sup>18</sup> encontraron positividad para S-100 en el 25 % de sus tumores estromales gástricos. En otros estudios<sup>165,191</sup> todos los tumores gástricos fueron S-100 negativos. Franquemont y col.<sup>39</sup> encontraron un porcentaje similar de positividad para vimentina pero sólo el 5% eran S-100 positivos. También encontraron un alto porcentaje de positividad para actina músculo-específica pero sólo el 24% eran positivos para desmina. Otros autores no han podido demostrar positividad para actina músculo-específica ni desmina. Esto lleva a la conclusión de que el marcador dominante es la vimentina.

El CD34 es un antígeno de la célula progenitora hematopoyética humana. Se trata de una glicoproteína de superficie de 115 Kd originariamente descrita en las células precursoras mieloides y linfoides de la médula ósea<sup>192-196</sup>. Este antígeno ha sido también detectado en un cierto número de tejidos normales incluyendo el endotelio vascular<sup>195-199</sup>, las células precursoras estromales de la médula ósea<sup>200</sup> y una gran variedad de células fibroblasto-like de la dermis<sup>201-202</sup>. En varios estudios se ha encontrado la presencia de CD34 en cierto tipo de tumores de partes blandas como angiosarcomas<sup>199</sup>, sarcoma de Kaposi<sup>198,199</sup>,



sarcoma epitelioides<sup>90,91</sup> y leiomiomas<sup>90</sup>. También se ha observado expresión de CD34 en los GISTs<sup>203,204</sup>. Se cree que sólo se expresa en los GISTs derivados de células mesenquimales primitivas<sup>62,63</sup> ya que se ha visto que los leiomiomas o schwannomas típicos son claramente negativos.

El perfil inmunohistoquímico de la mayoría de los GANT publicados hasta ahora muestra que la mayoría de los tumores es positiva para vimentina y NSE mientras que la positividad para sinaptofisina, neurofilamentos, cromogranina y S-100 suele ser variable<sup>45,64</sup>. La no-especificidad de este perfil inmunohistoquímico hace necesario el estudio ultraestructural para el diagnóstico de los GANT.

Uno de los tipos de neoplasias más importante en el diagnóstico diferencial de los GANT son los paragangliomas gangliocíticos que a menudo se presentan en una localización anatómica similar<sup>178,179,205-211</sup>. La diferenciación de estas dos entidades se hace aún más difícil porque presentan enormes similitudes en su perfil inmunohistoquímico. Sin embargo, los paragangliomas gangliocíticos suelen ser positivos para polipéptido pancreático y somatostatina, inmunorreagentes que son negativos en los GANT<sup>22</sup>. Además, las características ultraestructurales de ambos tumores son diferentes. En el paraganglioma las células presentan gránulos adosados a la membrana distribuidos difusamente por el citoplasma. En los GANT hay pocos gránulos adosados a la membrana que además se

encuentran en áreas focales, primariamente en los procesos citoplasmáticos interdigitantes<sup>22,212</sup>.

Los schwannomas del tracto gastrointestinal tienen reactividad habitual para S-100 y Leu-7 (HNK-1)<sup>71</sup>. El Leu-7 es un marcador de superficie de linfocitos (células natural killer) pero también reacciona con la proteína asociada a la mielina<sup>72</sup>. La laminina, un constituyente de la membrana basal, está presente de forma constante en estos tumores<sup>72</sup>. También son positivos con GFAP<sup>72-75</sup>. Estos tumores difieren inmunohistoquímicamente de los neurofibromas.

#### 1.4. ULTRAESTRUCTURA DE LOS GISTS.

Mazur y Clark<sup>18</sup>, en su serie de 12 tumores estromales gastrointestinales encontraron que nueve neoplasias de esta serie eran ultraestructuralmente indiferenciadas; dos tenían características de músculo liso y uno semejaba un schwannoma. Mackay y col.<sup>86</sup> encontraron características de músculo liso en menos de un tercio de 50 GISTS, y 4 parecían neurales. Las células epitelioides de 16 tumores no mostraron evidencia de diferenciación muscular lisa. Miettinen<sup>47</sup> describió posibles cuerpos densos en un GIST mientras que otros 9 no tenían diferenciación ultraestructural específica. Knapp and col.<sup>5</sup> encontraron características de músculo liso en casi todos los GISTS epitelioides o fusocelulares. Sin embargo, la mayoría de las células eran ultraestructuralmente indiferenciadas y todas

las características de una célula de músculo liso no se encontraban en ninguna de las células individuales del tumor, por lo que ellos consideraban imprescindible examinar numerosas células para conseguir encontrar un fenotipo muscular liso compuesto.

La presencia de numerosas mitocondrias ha sido propuesta como un rasgo adicional de diferenciación muscular lisa<sup>52,80,87,90,92</sup>. Las mitocondrias eran particularmente abundantes en los tumores epitelioides.

Respecto a los GANT, se consideran como origen de estos tumores las neuronas o células ganglionares de los plexos submucoso de Meissner o mientérico de Auerbach. Con menos frecuencia se han considerado también como lugar de origen los plexos de la capa muscular circular (plexo muscular profundo) y el plexo subseroso<sup>95</sup>. Los plexos mientéricos son parte del sistema nervioso autónomo (simpático y parasimpático). Los ganglios de los plexos entéricos contienen grupos de neuronas rodeados por procesos dendríticos y axonales y procesos de células satélites<sup>95</sup>. En el estudio ultraestructural<sup>96</sup>, el plexo mientérico tiene elongaciones axonales periféricas con vesículas sinápticas electrolúcidas de 35-60 nm, ensanchamientos axonales con vesículas de 40-60 nm y gránulos dense-core de 85-160 nm, y varicosidades axonales adrenérgicas que llevan una mezcla de vesículas vacías y gránulos dense-core redondeados, acampanados y oblongos que miden de 40 a 130 nm. Cualquiera de estas estructuras puede ser encontrada en los tumores GANT.

### 1.5 HISTOGENESIS.

El origen de los GISTs sigue siendo objeto de discusión. Los primeros investigadores se basaron en los hallazgos macro y microscópicos para encontrar la línea de diferenciación celular en los GISTs<sup>4,32-34</sup>. La localización intramural y la íntima asociación con el músculo liso normal eran citadas como evidencia de un fenotipo de músculo liso. Las células fusiformes con núcleos ovales o elongados y la presencia de miofibrillas citoplasmáticas teñidas con la hematoxilina ácida fosfatúngstica de Mallory fueron usadas como prueba de diferenciación muscular. La tinción de reticulina se empleaba para buscar el revestimiento de células individuales que era típico de las células del músculo liso. Stout<sup>7</sup> usó transiciones de células epitelioides a células fusiformes para concluir que los tumores epitelioides gástricos eran neoplasias del músculo liso. Sin embargo, varios investigadores habían notado que en muchas ocasiones faltaba la evidencia de esa diferenciación muscular en algunos GISTs y que algunas neoplasias semejaban histológicamente tumores de origen neural<sup>4,33,34</sup>. Pike<sup>35</sup> consideraba que representan tumores relativamente indiferenciados que pueden expresar varios antígenos dependiendo de su localización en el tracto gastrointestinal. La gran mayoría de estas lesiones muestra al menos características de diferenciación a músculo liso aunque sean parciales o incompletas. Se piensa que tales tumores derivan de células mesenquimales pluripotenciales del tracto gastrointestinal con capacidad de diferenciación parcial,

incompleta o terminal en una larga variedad de líneas celulares, incluyendo neural, ganglionar y miogénica. El comportamiento biológico puede estar relacionado con la línea de diferenciación de cada neoplasia. Así, por ejemplo, los schwannomas muestran un curso clínico favorable, los tumores del plexo mientérico son más agresivos y el comportamiento de los GIST de tipo miogénico depende más bien de los criterios histológicos de malignidad.

#### 1.6. EVOLUCION.

En cuanto a la EVOLUCION de los GISTs hay que considerar que en general estos tumores tienen una evolución bastante impredecible ya que muchos tumores que histológicamente parecen benignos se comportan agresivamente y al contrario.

Por otra parte, el término muy utilizado de "tumores de potencial maligno incierto", aporta, sin embargo, una información muy poco útil para los clínicos. Por ello se siguen estudiando multitud de parámetros y de características patológicas de estos tumores que puedan asociarse con un comportamiento clínico agresivo.

Para Cooper y col.<sup>106</sup> el único criterio absoluto de malignidad era la presencia de extensión del tumor más allá del órgano de origen en el momento del diagnóstico. Sin embargo, se han presentado muchos parámetros como útiles para definir los rasgos pronósticos de estos tumores. El recuento de figuras de mitosis es considerado el mejor indicador de

malignidad<sup>39,103,106,112,119,129,133</sup>. Appelman and Helwig<sup>213</sup> sugirieron que los sarcomas con una histología epiteliode tenían un pronóstico más favorable que otros sarcomas del estómago y que el recuento mitótico fuera utilizado para distinguir los tumores malignos de los benignos, proponiendo que 5 o menos figuras de mitosis por 50 CGA fuera considerado benigno y 20 o más mitosis por 50 CGA maligno. Sin embargo, observaron que algunos tumores con escaso número de mitosis metastatizaban<sup>107</sup>.

Ranchod y Kempson<sup>112</sup> vieron que tumores con 5 o más figuras de mitosis por 10 CGA tendían a comportarse agresivamente, aunque casi el 40% de los leiomiomas tenían menos figuras de mitosis. Los tumores epitelioides tendían a tener menos mitosis y un curso clínico más benigno. Franquemont y Frierson<sup>45</sup> observaron una correlación entre la celularidad y un comportamiento agresivo en cualquier localización del tumor. Sólo observaron índices mitóticos de más de 5 mitosis por 10 CGA en los GISTs malignos gástricos y de intestino delgado. Los GISTs colónicos clínicamente malignos tenían generalmente índices mitóticos menores de 5 mitosis por 10 CGA. Este estudio no encontró relación entre el tamaño tumoral y un comportamiento agresivo.

Moyana y col.<sup>57</sup> encontraron una asociación entre un tamaño tumoral mayor de 5 cms., un índice mitótico mayor de 5 mitosis por 10 CGA, celularidad marcada o moderada y necrosis marcada o moderada con las recurrencias tumorales o las metástasis. Todos

estos estudios encontraron, por tanto una relación entre el índice mitótico y la agresividad biológica habiendo empleado todos el mismo método de recuento de mitosis. El método es el de Ranchod y Kempson<sup>112</sup> en el que se examinan 5 grupos de 10 CGA y el grupo con mayor recuento mitótico es el que se usa como índice final. Este método tiene así en cuenta la variación regional en el recuento de mitosis, típica de los GISTs.

Evans<sup>108</sup> propuso un sistema de gradación basado únicamente en el recuento mitótico. En este sistema, los tumores eran considerados de alto grado si tenían más de 10 mitosis por 10 CGA. La supervivencia de los pacientes con tumores de alto grado era claramente menor que la de aquellos con menos figuras de mitosis. Otros autores han dado grados a estos tumores teniendo en cuenta el número de mitosis por 10 CGA, la necrosis y la diferenciación tumoral<sup>45</sup>. Para Cunningham y col.<sup>133</sup> se denominan leiomiomas aquellos tumores que han metastatizado en el momento de la cirugía o que tienen más de 10 mitosis por 50 CGA y leiomiomas a aquellos tumores de pequeño tamaño (menores de 5 cms.) y con pocas mitosis (menos de 5 por 50 CGA), pero teniendo en cuenta que estos últimos tumores ocasionalmente sufren una transformación maligna. Los tumores grandes o con más de 5 y menos de 10 mitosis por 50 CGA se considerarían de potencial maligno incierto. En estudios recientes<sup>130</sup> el punto de corte es de 5 mitosis por 10 CGA para discriminar entre comportamiento clínico benigno y maligno.

También el tamaño tumoral fué otro dato a estudiar. Tumores de más de 10 cms. era más metastatizantes que los tumores pequeños<sup>107</sup>. Roy y Sommers<sup>113</sup> demostraron una relación lineal entre el logaritmo del tamaño tumoral y la probabilidad de metástasis; el tumor más pequeño que dió metástasis media 4 cms. de diámetro. Para ellos el tamaño crítico de corte para un tumor maligno era de 10 cms. Para otros autores<sup>130</sup> la mayoría de los GISTs malignos miden más de 5 cms. mientras que los benignos son menores de 2 cms. aunque existen excepciones<sup>108</sup>.

Amin y col.<sup>137</sup>, combinando el tamaño tumoral y el número de mitosis dividieron sus casos en tres grupos:

- Benigno:           Menos de 5 mitosis por 50 CGA y  
                          Tumor menor de 5 cms.
- Borderline:       Menor de 5 mitosis por 50 CGA y  
                          Tumor mayor de 5 cms.
- Maligno:           Más de 5 mitosis por 50 CGA y  
                          Tumor mayor de 5 cms.

Yu y col.<sup>128</sup> crearon sus propios criterios histológicos de malignidad combinando el número de mitosis por 30 CGA y el tipo celular predominante junto con la atipia. Así, dividieron sus tumores en:



- Benigno:           0-2 mitosis/30 CGA   Fusocelular, N.A.  
                      0 mitosis/30 CGA   Epitelioide
  
- Borderline:       2-3 mitosis/30 CGA   Fusocelular, leve P.  
                      3-4 mitosis/30 CGA   Fusocelular, N.A.  
                      1 mitosis/30 CGA   Epitelioide
  
- Maligno:           5 mitosis/30 CGA   Fusocelular, N.A.  
                      3 mitosis/30 CGA   Fusocelular, alto P.  
                      2 mitosis/30 CGA   Epitelioide

N.A.: No atipia; P.: Pleomorfismo.

ntasen

En resumen, los principales estudios sobre los grados histológicos en los GISTs basados en el recuento mitótico son:

A) Evans<sup>108</sup>: 56 casos.

Divide los tumores malignos en bajo grado ( entre 1 y 5 mitosis/10 CGA) y alto grado (más de 10 mitosis/10 CGA).

B) El-Naggar y col.<sup>214</sup>: 58 casos.

Consideran tumores borderline aquellos con menos de 5 mitosis/10 CGA, malignos de bajo grado si el número de mitosis está entre 5 y 9/10 CGA y de alto grado si es mayor de 10 mitosis/10 CGA.

C) Dougherty y col.<sup>215</sup>: 51 casos.

Considera malignos de bajo grado aquellos tumores con menos de 10 mitosis/50 CGA y de alto grado de malignidad los tumores con más de 10 mitosis/50 CGA.

D) Cooper y col.<sup>106</sup>: 102 casos.

Considera benignos los tumores de menos de 3 mitosis/10 CGA; borderline si tienen entre 3 y 9 mitosis/10 CGA y malignos si tienen más de 9 mitosis/10 CGA.

Y los que al recuento mitótico le suman el tamaño tumoral (la mayoría de localización en intestino delgado) son los siguientes:

A) Goldblum y Appelman<sup>127</sup>: 20 casos.

- Benignos: Menores de 4.5 cms. y menos de 2 mitosis/50 CGA.
- Malignos: Mayores de 4.5 cms. y más de 2 mitosis/50 CGA.

B) Franquemont y Frierson<sup>140</sup>: 16 casos.

- Benignos: Menores de 5 cms. y menos de 2 mitosis/10 CGA.
- Borderline: Mayor de 5 cms. o más de 2 mitosis/10 CGA.
- Maligno: Mayor de 5 cms. y más de 2 mitosis/10 CGA.

C) Ma y col.<sup>149</sup>: 20 casos.

- Benignos: Menos de 5 cms. y menos de 5 mitosis/50 CGA.

- Borderline: Más de 5 cms. pero menos de 5 mitosis/50 CGA.
- Maligno: Cualquier tamaño pero más de 5 mitosis/50 CGA.

Otros factores que han sido estudiados respecto a su valor pronóstico han sido la celularidad y la necrosis<sup>62,107,108,112,125,129,133</sup>. La necrosis es frecuente en los sarcomas gastrointestinales de alto grado<sup>108,119</sup> y su presencia sugiere mal pronóstico<sup>44,104,124</sup> e incluso para algunos autores<sup>130</sup> la necrosis tiene una mayor correlación con la supervivencia que el tamaño tumoral y aparece más frecuentemente en tumores aneuploides y altamente proliferativos. El pleomorfismo celular, sin embargo, no ha demostrado ningún valor pronóstico<sup>44</sup>, aunque algunos autores<sup>91</sup> lo han correlacionado con las metástasis al igual que los márgenes infiltrativos. Estos autores definen un margen infiltrativo lengüetas irregulares de tumor infiltrando la mucosa, submucosa o muscularis propia adyacente. Appelman<sup>99</sup> considera que la infiltración mucosa es un signo de malignidad en los GISTs.

En cuanto al valor pronóstico de la localización, Ng y col.<sup>111</sup> observaron que los tumores del intestino grueso tenían menor riesgo de presentar metástasis hepáticas y peritoneales pero un mayor riesgo de metástasis extraabdominales que los tumores del intestino delgado. Goldblum<sup>216</sup> considera que el comportamiento biológico de los GISTs es diferente según su localización por lo que no se les debe agrupar<sup>99</sup>. En general, la mayoría de los tumores del estómago tienen una morfología

epitelioides y son clínicamente benignos<sup>107</sup>. Por el contrario, la mayoría de los tumores estromales del intestino delgado son fusocelulares y clínicamente malignos<sup>103,149</sup>, aunque no todos los autores coinciden con esto.

Respecto al estudio de DNA aneuploide con citometría de flujo hemos de decir que, a pesar de las conclusiones de algunos autores<sup>214</sup> aún no ha sido probado que la ploidia del DNA sea un factor pronóstico independiente en estas neoplasias aunque sí sería un importante dato añadido a dicho pronóstico<sup>44,106,130</sup>, particularmente en tumores con recuentos mitóticos intermedios, necesitándose aún otros nuevos estudios multivariantes.

El estudio de marcadores de proliferación como el PCNA y el Ki67 también ha aportado nuevos criterios para la clasificación de los GISTs respecto a su evolución. Así, Franquemont<sup>39</sup> divide los GISTs teniendo en cuenta tamaño, índice mitótico y índice de PCNA en:

- Tumores de alto riesgo:

- a. Tamaño mayor de 5 cms. y mitosis mayor de 2/10 CGA
  - b. Tamaño mayor de 5 cms. o mitosis mayor de 2/10 CGA
- Índice PCNA mayor del 10%.

- Tumores de bajo riesgo:

- a. Tamaño menor de 5 cms. y mitosis menor de 2/10 CGA

- b. Tamaño menor de 5 cms. o mitosis menor de 2/10 CGA  
Índice de PCNA menor del 10%.

Este autor considera que quizás los GANT deben ser separados de los otros GISTs con respecto a los criterios de malignidad. En la serie de Lauwers y col.<sup>27</sup>, el 86% de los GANT que recurrían localmente o metastatizaban eran mayores de 10 cms. y tenían índices mitóticos mayores o iguales a 5 mitosis por 10 CGA.

Respecto al pronóstico de los GANT hay que decir que su comportamiento biológico es incierto. Lawers y col.<sup>27</sup> observaron que el 58 % de sus casos desarrollaron metástasis o recurrencia en un seguimiento medio de tiempo de 26 meses. Herrera y col.<sup>22</sup> también observaron elevada mortalidad en sus casos.

### 1.7. TRATAMIENTO.

El tratamiento de los GISTs es la excisión quirúrgica con un buen margen de tejido normal. No está indicada la resección ganglionar por la extrema rareza de las metástasis ganglionares. Las metástasis más frecuentes son a hígado, peritoneo y pulmón<sup>10a</sup>. A veces, se desarrollan hasta 30 años después del tumor primario. La supervivencia a 5 años de los leiomiomas gástricos es del 56%. Algunos autores<sup>52,217</sup> han observado largas supervivencias de más de 20 años en leiomiomas gástricos en niños y adultos jóvenes incluso con metástasis hepáticas y

ganglionares , siempre que el tratamiento quirúrgico haya sido correcto.

La quimioterapia coadyuvante no ha demostrado su utilidad<sup>218-221</sup> y la radioterapia, que podría ser valiosa para controlar los tumores malignos, no puede ser empleada ya que, por ejemplo en el intestino delgado existe una pobre tolerancia para las dosis de radiación tumoricidas<sup>220</sup>.

La mayoría de los GISTs se comportan de una forma benigna tras la resección local pero debido a la frecuencia de complicaciones serias en los pacientes sintomáticos, algunos autores<sup>221</sup> recomiendan la excisión completa para los GISTs incluso en aquellos que han sido descubiertos accidentalmente.

En el tratamiento de los GANT se empleó quimioterapia coadyuvante a la cirugía tanto en la serie de Lawers<sup>27</sup> como en la de Herrera<sup>22</sup>.

## 2. SUPERVIVENCIA GLOBAL.

El análisis de la curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en nuestros casos de GISTs explica el comportamiento general de estos tumores. Se aprecia una elevada supervivencia al año (87%) que se reduce al 70% a los dos años y al 65% a 5 años. Esto indica que se trata de tumores de moderada agresividad en general y, por tanto, es necesario un estrecho seguimiento clínico de los mismos durante los primeros años posteriores al diagnóstico y tratamiento quirúrgico iniciales.

La curva de supervivencia se estabiliza a partir de los 10 años mostrando un descenso lento y gradual entre los 5 y 10 años lo que indica que la comparación de las tasas de supervivencia entre diferentes centros debe realizarse a partir de los 5 años pues, con anterioridad, no expresarían la realidad de estos tumores.

Sin embargo, la supervivencia global en este tipo de tumor es poco significativa ya que según los distintos tipos de diferenciación ultraestructural la supervivencia varía por lo que sería más específico el estudio de la tasa de supervivencia para cada tipo de diferenciación o bien según la localización tumoral.

Según Brainard y col.<sup>103</sup> el 65% de sus pacientes murieron por causa del tumor o tuvieron una complicación (metástasis) del mismo entre 1 mes y 9 años tras el diagnóstico con una mediana

de 2 años lo que resulta semejante a lo observado en nuestros casos. La diferencia es que los casos de Brainard corresponden sólo a tumores localizados en intestino delgado.

Evans<sup>108</sup> obtiene datos semejantes aunque en sus casos los tumores se comportaron de una forma más agresiva. Encuentra una mediana de 2,3 años hasta la recurrencia y de 7 años hasta la metástasis para el conjunto de tumores de músculo liso del tracto gastrointestinal en su estudio de seguimiento a 10 años.

Ranchod y Kempson<sup>112</sup> obtuvieron una supervivencia del 20% a 5 años en sus casos de leiomiosarcoma. Según Ricci y col.<sup>168</sup> el 62% de los leiomiosarcomas fallece en los primeros 5 años tras el diagnóstico.

Los schwannomas en la serie de Daimaru y col.<sup>49</sup> no desarrollaron recurrencias en ningún paciente pero se trataba de schwannomas benignos no como los dos casos observados por nosotros.

Por último, en la serie de Shiu y col.<sup>126</sup> la supervivencia global a 5 años era del 56% en los leiomiosarcomas gástricos.



### 3. EDAD.

---

En nuestra serie la edad máxima de presentación del tumor fué de 86 años y la mínima de 28 con una edad media de 61 años. Por tanto, se trata claramente de tumores de la edad adulta no habiendo sido observados en niños.

Tampoco hemos podido demostrar la existencia de ningún grupo de edad con mayor implicación pronóstica ya que una vez excluidas como causas de muerte aquellas sin relación directa con el tumor (más frecuentes en las personas de mayor edad) los datos obtenidos de la comparación de las curvas de supervivencia no son estadísticamente significativos.

En la serie de Lerma y col. <sup>44</sup> se observa que sus casos están comprendidos entre los 17 y los 84 años de edad con una media de 57,2. Estos datos son muy parecidos a los obtenidos por nosotros y a los que se encontraron en otras series<sup>106,109,121</sup>. En esa serie los tumores malignos fueron más frecuentes en mujeres. En nuestros casos también se observó un discreto predominio del sexo femenino en los casos con peor evolución.

#### 4. SEXO.

En nuestra serie el 45,3% de los casos correspondían a mujeres frente a un 54,7% que eran hombres. Estos datos están en consonancia con la mayoría de las series encontradas en la bibliografía. Así, para Evans<sup>108</sup> y Franquemont<sup>140</sup> la relación de los sexos era 1:1 en los diversos tipos de tumores. También es 1:1 la relación entre los sexos en la serie de Ueyama y col.<sup>119</sup> aunque con variabilidad según las distintas localizaciones, siendo más frecuente la localización gástrica en mujeres y la intestinal en varones. Chen y col.<sup>50</sup> observan también un ligero predominio de varones (1,5: 1) en los tumores de intestino delgado. En nuestros casos el 54% de los tumores localizados en estómago fueron varones frente al 46% que fueron mujeres y en cuanto al intestino delgado la relación hombre: mujer fué de 1:1.

Otras series muestran hallazgos similares como son las de Cooper y col.<sup>106</sup> con un 55% de varones y un 45% de mujeres y la de Newman y col.<sup>46</sup> con un 48% de varones y un 52% de mujeres. Los casos de Miettinen<sup>47</sup> muestran un 41% de varones frente a una 59% de mujeres mientras que en las series de Carrillo y col.<sup>130</sup> y Ludwig y col.<sup>221</sup> es al contrario (59% varones frente a un 41% de mujeres).

Las únicas series en que la relación entre los sexos es diferente son la de Ricci y col.<sup>168</sup> con una relación varón: mujer de 2,2: 1 y la de Lerma<sup>44</sup> en la que la relación varón: mujer es de 1: 2.

Respecto a los GANTs hemos observado en nuestros doce casos que el 58% (7 casos) eran varones frente al 42% (5 casos) que eran mujeres. Debido a que las distintas series de GANTs suelen englobar un escaso número de casos es difícil saber el predominio real de los sexos. Así, por ejemplo, según Antonioli<sup>24</sup> no existe predilección por sexos pero en la serie de Herrera y col.<sup>19</sup> de 1989 todos los casos eran varones (se trataba sólo de 4 casos) al igual que en la serie de Ojanguren<sup>64</sup>. En la serie de Dhimes<sup>97</sup> el 55% eran mujeres y en la serie más larga de Lauwers<sup>27</sup> (12 casos) el 60% eran varones frente a un 40% de mujeres.

En cuanto a los tumores con clara diferenciación ultraestructural hacia músculo liso hemos encontrado que el 60% (18 casos) son varones y el 40% (12 casos) son mujeres, datos semejantes a los de otras series<sup>168</sup>. Los casos de GIST NOS se presentaban en varones en un 33% (3 de 9 casos) y en mujeres en un 66% (6 de 9 casos). Finalmente el escaso número de schwannomas malignos encontrados no permite hacer una clara diferenciación por sexos.

En cuanto a la importancia del sexo respecto al pronóstico de estos tumores, en nuestro estudio no hemos encontrado que el sexo presente claras diferencias con significación estadística respecto a la supervivencia.

## 5. LOCALIZACION.

La localización más frecuente de los GISTs ha correspondido en nuestro estudio al estómago (45,3% de los casos) y dentro del mismo la mayoría de los tumores se localizó en el cuerpo gástrico seguido por el antro. En segundo lugar se coloca el intestino delgado con un 30,2% de los casos siendo el yeyuno la principal localización. A cierta distancia de los anteriores quedan mesenterio (11,3%), intestino grueso (7,5%) y finalmente esófago (5,6%).

En la serie de Palmer<sup>222</sup> de tumores gástricos el mayor porcentaje de los mismos se localizaba en cuerpo (40%) seguido por el antro (25%).

Según las distintas series<sup>36,44,46,47,51,65,106,108,119,128,130,221</sup> los GISTs se localizan en estómago entre un 46 y un 78% de los casos y en intestino delgado entre un 18 y un 36%.

En nuestro estudio la localización tumoral ha resultado ser un factor con significación estadística respecto a la supervivencia pero sólo en el caso de los tumores de localización mesentérica que muestran claramente un peor pronóstico. Sin embargo, no hemos encontrado diferencias significativas entre la supervivencia de los tumores localizados en estómago e intestino delgado que eran los más abundantes. De forma peculiar se ha visto que si se asocian los tumores mesentéricos a los de

intestino grueso, el grupo muestra un peor pronóstico aunque por sí solos los tumores de localización en intestino grueso no tienen mal pronóstico. Sin embargo, dado el pequeño número de casos de esta localización (4 casos, de los cuales un paciente falleció a causa del tumor) serían necesarios otros estudios más amplios para evaluar la evolución de los tumores de esta localización.

Respecto a la evolución de los GISTs según la localización, en la serie de Hurliman<sup>51</sup> el 51% de los tumores del estómago eran malignos; el 26% de los de intestino delgado; el 5% de los de esófago y el 9% de los de intestino grueso. Para Cooper y col.<sup>106</sup>, al contrario que en el caso anterior, sólo el 16% de los tumores gástricos se comportaron agresivamente frente al 27% del resto de las localizaciones pero según este autor esto se debía a que los tumores no gástricos se extendían con mayor frecuencia más allá del órgano de origen.

Según diversos autores<sup>112,119</sup> los tumores de intestino delgado aunque tengan una imagen histológica benigna suelen tener un comportamiento clínico más agresivo que los de estómago. Así, Ma y col.<sup>149</sup> encuentran que el 70% de los tumores de intestino delgado son agresivos o borderline.

En nuestros casos tuvieron un comportamiento agresivo el 30% de los tumores de estómago, el 21% de los de intestino delgado, el 25% de los de intestino grueso, el 67% de los de mesenterio

y ninguno de los de esófago.

Respecto a la edad, los tumores localizados en esófago eran los de menor edad media (45 años) y los localizados en estómago los de mayor (63 años) quedando el resto de las localizaciones en una posición intermedia: intestino delgado (59 años), intestino grueso (56 años) y mesenterio (50 años).

En cuanto a la sintomatología según la localización encontramos que en esófago los síntomas más frecuentes fueron pirosis y reflujo gastroesofágico; en estómago, dolor abdominal (48% de los casos), hemorragia digestiva alta (43% de los casos) y hallazgo casual (9% de los casos); en intestino delgado el 68% de los casos presentó dolor abdominal, el 19% hemorragia digestiva y el 13% fué un hallazgo casual; en intestino grueso, el 75% mostró dolor abdominal y el 50% melenas y finalmente, en mesenterio, el 85% presentó dolor abdominal, el 17% masa abdominal y el 17% vómitos.

Respecto al sexo en todas las localizaciones era más frecuente el sexo masculino aunque por un escaso margen, quedando entre el 50% de los casos de intestino delgado y grueso y el 66% de esófago y mesenterio.

Al comparar el diámetro máximo tumoral en las diversas localizaciones observamos que los tumores más grandes fueron los de localización mesentérica (14,6 cms. de diámetro medio)

seguidos por los de intestino grueso (13,5 cms.), los de intestino delgado (10,8 cms.), estómago (8,3 cms.) y esófago (3,2 cms.).

Para Franquemont<sup>45</sup> los tumores colorrectales eran ligeramente menores que los de intestino delgado y estos, a su vez menores que los gástricos, lo que no es corroborado por Ueyama y col.<sup>119</sup> y por nosotros mismos. En su serie, Ueyama y col.<sup>119</sup> encuentran que los tumores de menor tamaño son los esofágicos seguidos de intestino delgado, estómago y finalmente los colónicos.

Una peculiaridad en nuestro estudio es el caso 40, de localización mesentérica y que debutó con múltiples lesiones de pequeño tamaño (menores de 2 cms.)

## 6. SINTOMATOLOGIA.

La sintomatología más frecuente en nuestros casos fué el dolor abdominal en sus diversas localizaciones (epigástrico, retroesternal, hipogástrico, etc.). Le seguían en frecuencia la hemorragia digestiva que se presentó como hemorragia digestiva alta, anemia o melenas y finalmente, otros trastornos menos frecuentes fueron vómitos, náuseas, estreñimiento, episodios obstructivos, masa abdominal palpable, astenia y síndrome constitucional. Uno de los casos de localización en intestino delgado debutó como un cuadro agudo de perforación intestinal.

Un 7,5% de los casos correspondían a hallazgos casuales en una cirugía abdominal por otras causas (adenocarcinoma rectal, gástrico, pancreático, etc.). Recientemente se ha descrito un caso de asociación de GIST con carcinoma renal<sup>223</sup>.

Los tres síntomas más frecuentes de los GISTs (dolor abdominal, hemorragia digestiva y hallazgo casual) han mostrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia observándose un claro peor pronóstico de los casos que debutaron con dolor abdominal. Esta diferencia de evolución según la sintomatología más importante tiene más relación con el tamaño del tumor (diámetro máximo tumoral) que con el propio síntoma en sí, ya que hemos observado que los tumores que se presentaron con dolor abdominal tenían un tamaño medio de 19,5 cms. frente a los que produjeron hemorragia digestiva, cuyo



tamaño medio fué de 6,7 cms. y el de los que se presentaron como hallazgo casual cuyo tamaño medio fué de 2,6 cms.

Los 2 casos que debutaron con obstrucción intestinal evolucionaron bien tras el tratamiento quirúrgico radical amplio al igual que el caso que debutó con perforación intestinal, a pesar de tratarse en los 3 casos de tumores de gran tamaño.

Respecto a las distintas series de la literatura, los GISTs se han presentado con dolor abdominal entre el 37 y el 50% de los casos<sup>27,64,106,168,221</sup>; como hemorragia digestiva entre el 30 y el 70% de los casos<sup>27,106,168,221</sup>; como hallazgo casual entre el 9 y el 25%<sup>27,47,64,106,168</sup> y como perforación y otras urgencias digestivas entre el 9 y el 48%<sup>106,221</sup>. En la serie de Ricci y col.<sup>168</sup> un 12% de los casos fueron hallazgos de autopsia.

Respecto a las patologías asociadas no hemos encontrado en nuestros casos ninguna de las asociaciones más frecuentes de los GISTs tales como la triada de Carney, la enfermedad de Von Recklinghausen (ni siquiera en los casos de schwannoma maligno) o la infección por HIV. Dos de los casos (3,7%) se asociaron a bocio multinodular; 6 casos (11,3%) a tumores malignos (dos adenocarcinomas gástricos, uno pancreático, uno colorrectal, un hepatocarcinoma y un carcinoide gástrico maligno). En 3 de estos casos (6,7%) el GIST fué un hallazgo casual en la intervención quirúrgica.

Otros dos casos (3,7%) se asociaron a enfermedad diverticular del colon aunque en ambos casos el GIST se localizó fuera del intestino grueso (en intestino delgado y mesenterio). Ninguno de nuestros casos correspondió a un hallazgo de autopsia.

Merece la pena reseñar el caso número 6 que se asoció a síndrome tóxico y que aunque se trataba de un tumor gástrico de pequeño tamaño (3 cms.) produjo metástasis hepáticas a los dos años falleciendo el paciente a causa del tumor.

En definitiva, a pesar de que hemos observado asociaciones de los GISTs con tumores epiteliales malignos parece ser que en nuestros casos lo más probable es que se trate de asociaciones casuales, dado el escaso número de casos y la gran variedad de carcinomas.

## **7. TRATAMIENTO.**

Los tratamientos más empleados en los GISTs han sido siempre de tipo quirúrgico. En ocasiones, se les ha añadido radio o quimioterapia con resultados desiguales y, a veces, en casos avanzados se han tratado sólo con quimioterapia con resultados pobres. Sin embargo, se han observado buenos resultados sólo con cirugía hasta en caso de tumores muy agresivos<sup>52</sup>.

En nuestros casos se observaron diferencias estadísticamente significativas al confrontar las curvas de supervivencia de aquellos casos tratados con cirugías parciales y los tratados con cirugías ampliadas o tratamientos combinados con quimioterapia. La mejor evolución correspondía a los casos en que se realizó cirugía parcial. Estos datos están en relación con la agresividad y el tamaño del tumor. Los tumores pequeños y que no infiltraban tejidos adyacentes eran tratados de forma más conservadora con cirugía parcial pero ya de por sí eran tumores menos agresivos. Los tumores más agresivos eran tratados con cirugía ampliada o tratamiento quirúrgico y quimioterapia.

Sin embargo, a pesar del buen comportamiento de un elevado porcentaje de estos tumores tras resección local (en nuestros casos el 82%), algunos autores<sup>221</sup> recomiendan siempre la cirugía ampliada por la cantidad de complicaciones serias que presentan los pacientes sintomáticos.

## 8. RECIDIVAS Y METASTASIS.

Observamos recidivas en el 24% de nuestros casos (13 casos de 53) y en el caso 38 hubo dos recidivas con una diferencia de varios meses entre ambas. La recidiva más temprana fué la del caso 3 al mes del tratamiento quirúrgico y la más tardía la del caso 4 a los 7 años del tratamiento inicial.

De los tumores que recidivaron, el 46% (6 casos) se localizaron en el estómago, el 15.5% (2 casos) en intestino delgado, otro 15.5% (2 casos) en intestino grueso, el 23% (3 casos) en mesenterio y ninguno en esófago.

En cuanto a las metástasis, se presentaron en un 20% de los casos siendo la localización más frecuente el hígado (72%) seguida a gran distancia por las metástasis ganglionares (18%), pulmón (9%), mesenterio y epiplon. La serie de Brainard y col.<sup>103</sup> muestra resultados muy similares aunque sus casos son sólo de localización en intestino delgado. La aparición de metástasis se produjo entre 1 y 84 meses tras la cirugía inicial con una mediana de 24 meses. Estudiando la literatura sobre este tema encontramos que en la serie de Ludwig<sup>221</sup> sólo recidivaron el 5.5% de los casos y metastatizaron otro 5.5%. En la serie de Ma y col.<sup>149</sup> la metástasis más temprana se observó a los 10 meses del tratamiento inicial; en la de Cooper y col.<sup>106</sup> entre medio mes y 6 años y en la de Ueyama y col.<sup>119</sup> entre 6 y 47 meses.

Finalmente, el 24% de nuestros casos falleció por el tumor. Hallazgos similares se encuentran en la literatura variando desde un 14%<sup>46</sup> a un 65%<sup>103</sup>, un 75%<sup>168</sup> y hasta un 90%<sup>108</sup>. En este último caso el estudio de supervivencia se realizó tras un seguimiento a diez años de cada caso.

En nuestros casos, todos los pacientes que presentaron enfermedad metastásica fallecieron en un tiempo variable. Sin embargo, se han descrito en la literatura<sup>52</sup> tumores metastatizantes de estómago en personas jóvenes con una importante supervivencia a largo plazo (entre 17 y 48 años tras el diagnóstico inicial).

## 9. HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS.

### 9.1. DIAMETRO MAXIMO TUMORAL.

El diámetro máximo tumoral variaba en nuestros casos entre 1 y 30 cms. con una mediana de 7 cms. y una media aritmética de 9.8 cms. Ya hemos comentado con anterioridad la relación del tamaño tumoral con las distintas localizaciones y respecto a los distintos tipos de diferenciación ultraestructural, el diámetro de los tumores de diferenciación muscular lisa variaba entre 1 y 21 cms., con una media de 10 cms.; los GANTs mostraban diámetros entre 1 y 30 cms. con una media de 11.6 cms.; los GISTS sin signos de diferenciación variaban entre 2 y 20 cms. con una media de 8.4 cms. y finalmente los dos casos de schwannoma maligno median 2 y 8 cms. respectivamente. No parece, pues, que las diferencias en el diámetro máximo tumoral según el tipo de diferenciación ultraestructural sean significativas.

Sin embargo, el diámetro máximo tumoral si demostró ser en nuestros casos un factor con significación pronóstica respecto a la supervivencia en el análisis univariante realizado, si se consideraba como punto de corte los 10 cms. de diámetro máximo. Por tanto, se puede concluir que aquellos tumores menores de 10 cms. tienen una mejor evolución clínica que los de mayor tamaño. En nuestros casos, si el punto de corte se situaba en los 5 cms. la relación con la supervivencia no mostraba diferencias estadísticamente significativas.

Comparando estos datos con los observados en la literatura<sup>44,91,106,107,109,112,119,120,122,124,125,130,137</sup> hemos visto que en la mayoría de los estudios el tamaño tumoral es un factor fundamental en el pronóstico de estos tumores. En varios de estos estudios<sup>91,107,109,111,130</sup> el tamaño tumoral muestra significación estadística en el análisis univariante de la supervivencia pero a partir de un punto de corte de 5 cms., lo cual difiere de nuestros hallazgos. Para Evans<sup>108</sup>, Franquemont<sup>45</sup> y Cunningham<sup>133</sup> el tamaño tumoral no mostraba una relación significativa con la evolución del tumor, tomando también como punto de corte los 5 cms. Para Ueyama y col.<sup>119</sup> el tamaño si muestra diferencias significativas pero a partir de un punto de corte de 7 cms. y para Cooper y col.<sup>106</sup> el punto de corte es a los 6 cms.

En los casos de Lerma y col.<sup>44</sup> existe coincidencia con nuestro estudio, ya que ellos observan que el tamaño tiene significación estadística respecto a la supervivencia a partir de un punto de corte de 10 cms. Finalmente, para Roy y Sommers<sup>113</sup> existía una relación lineal entre el logaritmo del tamaño tumoral y el riesgo de metástasis de manera que el riesgo aumenta de forma lineal hasta un cierto tamaño más allá del cual el riesgo de metástasis se aproxima al 100%. Según estos autores el tamaño crítico era de 10 cms. Por tanto, según esa relación cualquier tumor por pequeño que sea tiene un bajo, pero definido riesgo de metástasis.

## 9.2. CELULARIDAD.

En el estudio histopatológico de nuestros 53 casos los tumores se dividieron según su mayor o menor celularidad en tres grupos: de celularidad abundante, moderada y escasa. Presentaban celularidad abundante el 45% de los casos, moderada el 43% y escasa el 12%. Tras el análisis estadístico univariante respecto a la supervivencia, la celularidad no ha mostrado diferencias significativas entre los tres grupos. Para Ranchod y Kempson<sup>112</sup> y Franquemont y Frierson<sup>45</sup> la celularidad marcada se correlacionaba con un comportamiento clínico agresivo aunque no era un criterio absoluto de malignidad. Moyana y col.<sup>57</sup> observaron que la celularidad moderada o marcada se asociaba con recurrencias tumorales o metástasis. Haque y Dean<sup>124</sup> también observaron correlación entre la celularidad marcada y la malignidad clínica en los GISTs anorrectales al igual que Ma y col.<sup>149</sup> y Brainard y col.<sup>103</sup> en los tumores de intestino delgado.

Sin embargo, un porcentaje elevado de autores<sup>24,91,107,109,113,119,130</sup> no encuentran diferencias significativas en la evolución de estos tumores tanto si tienen una elevada o una baja celularidad. Así, Ueyama y col.<sup>119</sup> detectan una moderada o elevada celularidad en el 67% de los GISTs benignos.



### 9.3. ATIPIA CELULAR.

En nuestro estudio, la atipia celular, dividida en tres grupos (leve, moderada e intensa), ha mostrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia. Presentaban atipia leve el 45% de los casos, moderada el 40% y severa el 15%. Según Ueyama y col.<sup>119</sup> la atipia celular era junto con las mitosis el criterio más fiable para determinar si un GIST es maligno. Esto no es corroborado en múltiples estudios<sup>39,57,124,133,149</sup> pero, sin embargo, varios autores<sup>91,103,106,111,112</sup> han observado, también, que el pleomorfismo celular marcado se correlaciona con un comportamiento clínico más agresivo aunque en los estudios multivariantes no se le puede considerar un factor pronóstico.

### 9.4. MITOSIS.

Nuestro estudio nos ha llevado a concluir que el índice mitótico es, en el análisis multivariante mediante el modelo de regresión de Cox, el más importante factor pronóstico independiente en los GISTs. Pusimos el punto de corte a dos niveles: más de 2 mitosis/10 CGA y más de 6 mitosis/10 CGA, obteniendo tres grupos con claras diferencias respecto a la supervivencia. La significación pronóstica univariante del índice mitótico era mayor cuando se consideraba una variable continua o con dos puntos de corte, en 2 y 6 mitosis/10 CGA ( $p=0.000001$ ) que con un único punto de corte en 2 mitosis/10 CGA ( $p=0.000002$ )

siendo en ambos casos muy importante.

En la casi totalidad de la literatura revisada hemos encontrado que el principal factor pronóstico en estos tumores es el índice mitótico, bien sólo<sup>106,108,214,215</sup> o en combinación con otros factores<sup>103,127,128,130,137,140,149</sup>. Sin embargo, no todos los autores coinciden en el punto de corte. Para unos es de 5 mitosis/10 CGA<sup>103,107,112,119,124,130,137,224</sup> mientras que para otros es de 1 ó 2 mitosis/10 CGA<sup>127,129,133,138,140</sup>. Nosotros hemos encontrado que ambos puntos de corte tienen clara significación estadística pudiéndose dividir estos tumores en tres grupos según su índice mitótico, cada uno de los cuales presenta diferente evolución.

Sin embargo, aunque el número de mitosis por 10 CGA es un claro factor de riesgo en estos tumores, hemos observado en algunos de nuestros casos (casos 32,34 y 50 ) que unos elevados índices mitóticos no siempre se relacionan con una mala evolución. En estos tres casos la evolución a largo plazo fue buena tratándose de dos tumores con diferenciación muscular lisa y un GANT por lo que no parece que el tipo de diferenciación ultraestructural tuviera relación con su evolución posterior.

#### 9.5. NECROSIS.

De nuestros 53 casos presentaban áreas de necrosis el 57%. La necrosis se asocia claramente al tamaño tumoral observándose que el tamaño de aquellos tumores con áreas de necrosis variaba

entre 3.5 y 30 cms. con una media de 13.5 cms. frente a los tumores con ausencia de áreas de necrosis cuyos diámetros máximos variaban entre 1 y 12 cms. con una media de 4.8 cms.

El estudio de la presencia de necrosis macro o microscópica en nuestra serie no ha demostrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia por lo que consideramos que la necrosis no sería un factor directamente relacionado con la malignidad de una lesión. Sin embargo, la presencia de focos de necrosis ha sido considerada por diversos autores<sup>44,57,103,108,112,119,124,130</sup> como asociada a un comportamiento clínico agresivo en estos tumores aunque en la mayoría de los estudios no suele tener significación estadística. Para nosotros la presencia de necrosis se relaciona con aquellos tumores de crecimiento más rápido y, por tanto, de mayor tamaño, pero no es por sí sola un dato pronóstico.

#### 9.6. TIPO CELULAR PREDOMINANTE.

Respecto al tipo celular predominante en nuestros casos, observamos que en el 40% de los mismos predominaban las células epitelioides frente al 60% en que predominaban las fusiformes. Sin embargo, esta diferenciación no ha mostrado significación estadística respecto a la supervivencia, ni tampoco parece tener una relación especial con los tipos de diferenciación ultraestructural. De los tumores de músculo liso el 63% eran predominantemente fusocelulares y el 37% epitelioides. De los

GANTs el 58% eran predominantemente fusocelulares y de los GISTs sin otros rasgos de diferenciación el 50%.

Byard y col.<sup>91</sup> estudiaron 22 tumores estromales gástricos que contenían entre un 10 y un 85% de células epitelioides pero no encontraron relación entre el tipo celular predominante y la evolución del tumor. Esto mismo fué observado por Cooper y col.<sup>106</sup> en su estudio.

Yu y col.<sup>128</sup> emplearon unos criterio propios para clasificar histológicamente los GISTs en benignos, malignos y borderline basados en la combinación del tipo celular predominante, el índice mitótico y la atipia nuclear. Para ellos los tumores con un mayor componente epitelioides presentaban claramente una peor evolución y por ello eran considerados malignos con un índice mitótico más bajo que el de los tumores fusocelulares. Esto no ha sido corroborado por nosotros en nuestro estudio.

#### 9.7. INFILTRACION DE MUCOSA O DE TEJIDOS ADYACENTES AL TUMOR.

Hemos apreciado infiltración tumoral de la mucosa o de los tejidos adyacentes al tumor en el 36% de nuestros casos y la presencia de dicha infiltración ha demostrado presentar diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia en el análisis univariante; de modo que aquellos tumores con infiltración tendrían peor pronóstico a largo plazo. Byard y col.<sup>91</sup> observaron que la infiltración de mucosa,

submucosa y muscular propia se relacionaba con un 80% de metástasis en sus casos y con elevados índices mitóticos (más de 5 mitosis/10 CGA). En nuestros casos el número medio de mitosis de aquellos casos con infiltración mucosa o de tejidos adyacentes fué de 7 mitosis/10 CGA y en los de no infiltración de 3.5 mitosis/10 CGA. Respecto al tamaño tumoral, los tumores con infiltración tenían un diámetro medio de 13.4 cms. frente a aquellos sin infiltración en los que su diámetro medio era sólo de 7.7 cms.

También hemos observado que según los distintos tipos de diferenciación ultraestructural existen ciertas diferencias respecto a la existencia de infiltración mucosa o de tejidos adyacentes al tumor. Así en los Schwannomas malignos y en los leiomiosarcomas la presencia de infiltración se vió en el 50 y el 54% de los casos respectivamente; en los GANT y en los GIST NOS en el 25 y 22% respectivamente y no se observó infiltración en ninguno de los leiomiomas.

Respecto a la localización, la mayoría (52%) de los tumores con infiltración mucosa o de tejidos adyacentes se localizan en estómago; un 32% lo hace en intestino delgado, un 10% en mesenterio y un 6% en intestino grueso.

Diversos estudios<sup>44,103,125,126</sup> han relacionado la invasión de la mucosa o de los tejidos adyacentes al tumor con un peor pronóstico del mismo, con significación estadística en el

análisis univariante. Appelmann<sup>99</sup> observó que la infiltración mucosa era un signo de malignidad en los tumores estromales gástricos y Cooper y col.<sup>106</sup>, estudiando 100 pacientes con GIST, consideraron que la extensión del tumor más allá del órgano de origen era el único criterio absoluto de malignidad.

### 9.8. OTROS HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS.

#### **\* PRESENCIA DE INFILTRADO INFLAMATORIO CRONICO.**

Se observaron densos infiltrados inflamatorios crónicos en dos de nuestros casos que correspondían a un GANT y a un tumor de diferenciación muscular lisa (casos 20 y 23), ambos con bajo índice mitótico y buena evolución a largo plazo.

Dichos infiltrados formaban un anillo de células linfoides con ocasionales plasmáticas en la periferia del tumor, de forma muy semejante a la descrita por Shek y col.<sup>177</sup>. Estos autores describen dos casos localizados en estómago y esófago de GANT con densos infiltrados inflamatorios crónicos periféricos CD34 (-) de significación incierta. En nuestros casos, uno se localizaba en estómago y era CD34 positivo y el otro en intestino delgado y era CD34 negativo.

Dada la escasa frecuencia de este hallazgo (3% de los casos) así como los pocos estudios encontrados en la literatura, no podemos llegar a conclusiones sobre la relación del mismo con la

supervivencia en los GISTs.

**\* PRESENCIA DE AREAS MIXOIDES.**

La existencia de GISTs con una prominente matriz mixoide ha sido descrita por Suster y col.<sup>68</sup> que presentaban una serie de 9 casos, todos ellos con diferenciación miogénica en los que la matriz mixoide era la característica más relevante del tumor. Para estos autores, dichos cambios mixoides representaban un patrón de reacción inespecífica de las células tumorales a algún estímulo nocivo o bien eran un fenómeno degenerativo.

En nuestros casos observamos la presencia de áreas mixoides en varios de los casos de gran tamaño (casos 3, 31 y 37), sobre todo en los de localización mesentérica con formaciones pseudoquísticas pero dichas áreas mixoides no llegaban en ningún caso a ocupar más del 50% de la tumoración. Se trataba en los tres casos de tumores con diferenciación muscular lisa.

**\* PRESENCIA DE CELULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS.**

Hemos observado en 4 de nuestros casos (casos 8, 11, 13 y 47) la presencia de áreas con abundantes células gigantes multinucleadas. En los cuatro casos se trataba de tumores de celularidad predominantemente epitelioides pero con una diferenciación ultraestructural variada (dos leiomiomas, un GANT y un GIST NOS). No hemos encontrado en la literatura

referencias a la presencia de estos grupos de células gigantes y no hemos observado relación de las mismas con la localización tumoral, el tamaño, el índice mitótico o los marcadores de proliferación (Ki67) por lo que consideramos que dada su relativa escasa frecuencia (6% de los casos) serían necesarios estudios más amplios para averiguar el origen de dichas células así como su valor pronóstico.



## **10. HALLAZGOS ULTRAESTRUCTURALES.**

El fenotipo de los GISTs es en la actualidad un problema sin resolver. Los estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos más recientes hablan de una heterogeneidad fenotípica significativa. Estos hallazgos incluyen desde células mesenquimales indiferenciadas a células musculares lisas, células con rasgos neurales<sup>24</sup> e incluso células con diferenciación bidireccional muscular/neural<sup>25,46</sup>. Esta doble diferenciación ha sido, sin embargo, desmentida por otros autores<sup>27</sup>. Hemos, por tanto, dividido nuestros casos, tras el estudio ultraestructural de los mismos en: Tumores con diferenciación muscular lisa, neural, derivados de plexo nervioso autonómico (GANT) y tumores sin rasgos claros de diferenciación ultraestructural (GISTs NOS). Un 23% de nuestros GISTs eran GANT frente a otras series en que llegaban a ser un 42%<sup>44</sup>; un 57% tenían diferenciación muscular lisa y un 17% eran GISTs sin signos de diferenciación.

Los GANT estaban constituidos por células estrelladas con largas prolongaciones interdigitadas (en el 100% de los casos) y su superficie celular mostraba uniones primitivas (66% de los casos) siendo el punto clave para el diagnóstico la presencia de frecuentes gránulos neurosecretorios en la periferia celular o en las prolongaciones citoplasmáticas. Se observaban también ocasionalmente vesículas de pinocitosis (33% de los GANT). La presencia de lámina externa focal y discontinua se observó en el 50% de los casos de GANT siendo la clave diagnóstica para

diferenciarlos de los tumores de diferenciación schwanniana la existencia de mesoaxones. El principal hallazgo ultraestructural de diferenciación muscular lisa era la presencia de filamentos finos con cuerpos densos. Se observaba presencia de filamentos intermedios en los cuatro tipos de diferenciación tumoral.

En los tumores con diferenciación muscular lisa se observaron vesículas de pinocitosis en el 40% de los casos (porcentaje similar al de los GANT y algo mayor que el de los GISTs NOS en los que fué del 22%); prolongaciones interdigitadas en un 16% (porcentaje mucho menor al de los GANT -100%- y los GISTs NOS en los que era un 56%); uniones primitivas en un 40% (GANT -66%- y GISTs NOS -78%-) y presencia de lámina externa discontinua en un 50% (GANT -50%- y GISTs NOS -78%-). La matriz extracelular era muy variable en cada caso. En los tumores con diferenciación muscular lisa la matriz extracelular era escasa en un 80% de los casos (en los GANT en el 75% y en los GISTs NOS en el 85%), moderada en el 13% de los casos (en los GANT en un 8% y en los GISTs NOS en un 15%) y abundante en un 7% (en los GANT en un 17% y en ningún GISTs NOS). Respecto al tipo de matriz extracelular en los tumores miógenos y en los GANT la matriz era inespecífica en el 66% de los casos y colágena en el resto y en los GISTs NOS era inespecífica en todos los casos.

Tras el estudio de la ultraestructura de nuestros 53 GISTs hemos observado que los datos ultraestructurales en los distintos tumores, bien desde un punto de vista cuantitativo (organelas

citoplasmáticas, mitocondrias) como desde el punto de vista de la presencia o no de determinados rasgos (vesículas de pinocitosis, gránulos neurosecretorios, lámina externa, etc.), no han presentado diferencias estadísticamente significativas respecto a la supervivencia; de forma que, en principio, estos datos sólo servirían para realizar el diagnóstico diferencial entre los distintos tipos de GIST pero no tendrían importancia en la evolución de los mismos.

Respecto a la abundancia de mitocondrias en los citoplasmas de las células tumorales, que algunos autores<sup>90</sup> han propuesto como característica adicional de la diferenciación muscular lisa, hemos podido observar que esto no es así en nuestros casos, ya que de aquellos con mitocondrias abundantes el 45% muestran diferenciación miógena, un 36% son GANT y un 19% son GIST NOS. Si consideramos los tumores que también tienen una cantidad moderada de mitocondrias al igual que hacen estos autores, sólo el 55% muestra diferenciación muscular lisa. Por otra parte, según Ojanguren y col.<sup>64</sup> los GANT muestran gran cantidad de mitocondrias pleomórficas, dato que no ha sido observado por nosotros. En cuanto al predominio celular en los tumores con abundantes mitocondrias, en nuestros casos eran predominantemente fusocelulares (55%) al contrario que lo observado en la literatura<sup>52,80,87,92</sup> en que son epitelioides.

Otro de los datos estudiado en la ultraestructura ha sido la presencia de fibras skeinoides, tal y como fueron descritas

por Min<sup>26</sup> en 9 casos de GIST, buscando también en el estudio histopatológico de los casos la presencia de glóbulos hialinos entre las células tumorales. No hemos observado en ninguno de nuestros casos la presencia de fibras skeinoides ni siquiera en aquellos casos de probable origen neurogénico. Según Ojanguren y col.<sup>64</sup>, las fibras skeinoides estaban presentes en todos sus casos de GANT (6 casos) y ellos lo consideraban una característica habitual de los mismos. Para dichos autores las fibras skeinoides de los GANT eran más pequeñas y mejor diferenciadas. Sin embargo, en la serie de Brainard y col.<sup>103</sup>, de 39 GISTs de yeyuno e ileon solamente 4 mostraban fibras skeinoides (12% de los casos). Para estos autores la ausencia de dichas fibras era indicador de mal pronóstico pues, en general, se presentaban en tumores con buena evolución. Finalmente, otros autores<sup>212</sup> las describen sólo en el 20% de sus casos.

Dado que en nuestros casos no hemos observado la presencia de dichas fibras consideramos que son mucho menos frecuentes de lo descrito hasta ahora y no podemos sacar conclusiones respecto a la evolución de los tumores que las presentan.

Por otra parte, la reevaluación ultraestructural de varios de nuestros casos estudiados hace años ha permitido reclasificarlos como GANT, siendo nuestra serie una de las más largas hasta ahora estudiadas (12 casos) similar a la de Lauwers y col.<sup>27</sup> en 1993. Para estos autores, los GANT presentan un comportamiento clínico agresivo pero siempre en relación con el

número de mitosis por 10 CGA (más de 5 mitosis/10 CGA) y el tamaño tumoral (mayor de 10 cms.).

En nuestros casos de GIST el análisis estadístico según el tipo de diferenciación ultraestructural no ha mostrado diferencias significativas respecto a la supervivencia. Este es uno de los puntos clave de estudio de esta tesis ya que hasta ahora no se habían hecho estudios del pronóstico de estos tumores según su diferenciación ultraestructural. Nosotros consideramos que, aunque el hallazgo de diferenciación schwanniana, miógena o hacia células de los plexos nerviosos autonómicos es fundamental en los GISTs para la correcta clasificación de los mismos, no es, sin embargo, un dato significativo para conocer su evolución posterior. Serán necesarios estudios más amplios, con un elevado número de casos para poder matizar con mayor seguridad estas afirmaciones.

Así pues, aunque distintos autores<sup>22,27</sup> consideran que los GANT son tumores con peor evolución a largo plazo que el resto de los GISTs, nosotros no hemos podido corroborarlo. Sólo los leiomiomas han demostrado una claramente buena evolución. Los dos casos de schwannoma maligno tuvieron una evolución muy agresiva pero el número de casos es excesivamente corto para poder llegar a conclusiones adecuadas.

## 1.1. HALLAZGOS INMUNOHISTOQUÍMICOS

El estudio inmunohistoquímico de nuestros casos demostró negatividad en todos ellos para citoqueratinas y positividad amplia para vimentina en 42 de los 44 casos (95% de los casos). Estos datos concuerdan con los de la literatura al respecto<sup>35,36,39,45,51,149</sup>. Para Battifora<sup>41</sup>, los tumores vimentina-negativos corresponderían a especímenes pobremente preservados con una pérdida de la antigenicidad.

De los tumores que mostraban diferenciación muscular lisa en microscopía electrónica, el 83 % eran actina-positivos (20 de 24 casos). Los GIST NOS eran claramente negativos con la actina músculo-específica al igual que los GANT y los Schwannomas malignos. La desmina mostraba mucha mayor variabilidad, ya que sólo era positiva en 8 casos (18% de los mismos) correspondiendo todos a casos con diferenciación miógena. En la serie de Franquemont<sup>39</sup> un tercio de los GISTs expresaban desmina y casi el 75% de los casos eran actina músculo-específica positivos. En la de Ma y col.<sup>149</sup> el 63% de los casos eran actina positivos y el 53% desmina positivos. Hurliman y col.<sup>51</sup> encontraron positividad para desmina y actina músculo-específica en el 30% de sus casos. De los tumores musculares lisos se consideraron leiomiomas aquellos tumores con escasa celularidad, escasas mitosis y buena diferenciación al igual que han sido considerados por la mayoría de los autores.

Se observó positividad para S-100 en los dos schwannomas malignos pero también en un tumor con diferenciación ultraestructural muscular lisa y en un GANT lo que parece ser un hallazgo casual aunque el GANT también mostraba diferenciación neuroendocrina con positividad para enolasa neuronal-específica.

Respecto a los marcadores neuroendocrinos, observamos que en el 36% de los casos la enolasa era positiva y de estos el 44% eran tumores musculares lisos, el 31% GANT y el 25% GIST NOS, por lo que no parece ser un dato significativo respecto a la diferenciación. La sinaptofisina sólo fue positiva en 4 casos (9% de los casos estudiados con inmunohistoquímica) de los cuales dos correspondían a un leiomiোসарcoma, uno a un GANT y otro a un GIST NOS. La cromogranina sólo fue positiva en un caso (2% de los casos estudiados) que correspondía a un tumor con diferenciación muscular lisa. Parece deducirse de esto que los marcadores neuroendocrinos no son verdaderamente valorables para la diferenciación de los GISTs ya que son positivos en raras ocasiones y además no son más frecuentes en los GANT (de origen probable en los plexos nerviosos autonómicos y con presencia de gránulos neurosecretorios en su citoplasma) que en los otros grupos tumorales.

Según Bishop<sup>70</sup>, las células ganglionares del plexo de Auerbach reaccionan con la enolasa-neuronal específica, son débilmente positivas para sinaptofisina y negativas para cromogranina. Otros autores<sup>71</sup> también observaron ausencia de

expresión de sinaptofisina y cromogranina en los GANT, que suelen ser sólo vimentina-positivos o bien vimentina y enolasa neuronal-específica positivos<sup>39,64,97</sup>. De los nueve casos de GANT en que realizamos estudio inmunohistoquímico, observamos positividad para la enolasa sólo en un 45% de los casos; para la sinaptofisina en un 11% siendo todos negativos con la cromogranina.

Según Franquemont y col.<sup>45</sup> todos los GISTs que sólo presentaban positividad para vimentina eran malignos. Este dato no ha sido corroborado por nosotros ya que de los 4 casos en que sólo se observó expresión de vimentina, sólo uno de ellos evolucionó de forma infausta falleciendo el paciente a los cinco meses del diagnóstico del tumor.

Respecto al CD34, éste fué positivo en el 50% de los casos estudiados con inmunohistoquímica y de los positivos, el 50% eran tumores miogénicos, el 27% GANT y el 23% GIST NOS. Los dos schwannomas malignos fueron CD34 negativos. Además la existencia o no de positividad para CD34 en los distintos tumores no presentó diferencias estadísticamente significativas en el análisis estadístico univariante por lo que el CD34 no parece influir en la evolución de estos tumores a largo plazo.

De los GANT el 55% de los casos fueron CD34 positivos. La negatividad para CD34 ha sido relacionada por Weiss y col.<sup>66</sup> y otros autores<sup>64</sup> con una mayor agresividad tumoral. Esto es



desmentido por nuestro estudio no habiendo encontrado diferencias respecto al comportamiento de los tumores CD34 positivos y negativos. Tampoco la expresión de CD34 sirve para distinguir los GANT de los otros tipos de GISTs como ya observaron Ojanguren y col.<sup>64</sup>. Además, en la mayoría de los estudios<sup>63,149</sup> el CD34 es consistentemente negativo en los leiomiomas, lo cual no es así en nuestros casos, en los que dos mostraron positividad para el mismo. Sin embargo, si coincidimos con otros autores<sup>61,63</sup> en que los tumores gástricos son más frecuentemente positivos para CD34 que los situados en intestino delgado y en que en los tumores sin signos de diferenciación (GISTs NOS) más de un 75% son CD34 positivos.

Finalmente, el marcador de proliferación Ki67 mostró claramente en los análisis estadísticos univariantes una importante significación respecto a la supervivencia si situábamos los puntos de corte en tumores con menos de un 33% de células Ki67 positivas y en tumores con menos de un 66% de las células Ki67 positivas. Sin embargo, este marcador no muestra un aumento de la significación estadística respecto a las mitosis en el análisis multivariante del modelo de regresión de Cox por lo que no se considera como factor pronóstico independiente. Es, por tanto, un factor que asociado a varios otros (mitosis, tamaño tumoral, atipia celular, etc.) permite definir aquellos tumores con mayor o menor agresividad clínica.

El porcentaje de células positivas para el Ki67 según los

distintos tipos tumorales fué el siguiente:

- músculo liso: Varían entre el 1 y el 80% con una media del 22%.
- GANT: Varía entre el 1 y el 40% con una media del 17%.
- GIST NOS: Varía entre el 1 y el 35% con una media del 11%.
- Schwannoma maligno: los dos casos presentaban un porcentaje de positividad al Ki67 bajo (2%).

En las diversas series que han estudiado la significación pronóstica del Ki67 como marcador de proliferación en los GISTs, tres de ellas<sup>130,149,225</sup> consideran el Ki67 como un factor significativo para distinguir tumores malignos de benignos, lo cual no es corroborado por la serie de Goldblum y col.<sup>127</sup> pero sí por nosotros.

## **CONCLUSIONES**

1. Los tumores estromales gastrointestinales (GISTs) son tumores de agresividad intermedia-alta.

2. De los factores clínicos e histopatológicos considerados en el presente estudio sobre la evolución de los GISTs han demostrado estar relacionados con un peor pronóstico: el tamaño tumoral grande, un elevado índice mitótico, la intensa atipia celular, la infiltración de mucosa o tejidos adyacentes al tumor, los marcadores de proliferación (Ki67) elevados y la localización mesentérica del tumor. Otros factores como la sintomatología o el tratamiento, aunque muestran también significación estadística en el análisis univariante de supervivencia, parecen depender en realidad de los anteriores.

3. El principal factor pronóstico en los GISTs es el INDICE MITOTICO, ya que, bien solo o en asociación con los factores antes enumerados, es el factor que muestra la mayor significación estadística en el análisis multivariante del modelo de regresión de Cox.

4. No han demostrado relación con el pronóstico la edad, el sexo, la celularidad, la presencia de necrosis, el tipo celular predominante ni el marcaje con CD34.

5. El tipo celular predominante (fusocelular/epiteliode) no ha mostrado relación con los distintos tipos de diferenciación

ultraestructural.

6. La diferenciación ultraestructural (muscular lisa, schwanniana, GANT y GIST NOS) no ha demostrado tener ninguna relación con el pronóstico de estos tumores al igual que tampoco lo ha hecho la presencia o ausencia de determinados datos ultraestructurales (organelas citoplasmáticas, mitocondrias, vesículas de pinocitosis, gránulos neurosecretorios, uniones primitivas, prolongaciones citoplasmáticas, lámina externa y matriz extracelular).

7. Por tanto, aunque la diferenciación ultraestructural se considera fundamental para la correcta clasificación de los GISTs, no se ha podido demostrar su importancia en la posterior evolución de estos tumores.

8. Finalmente, respecto al estudio inmunohistoquímico, el marcador básico de estos tumores es la vimentina. El CD34 puede también considerarse un marcador específico en aquellos casos sin signos de diferenciación ultraestructural (GIST NOS) y los marcadores neuroendocrinos (Enolasa neuronal específica, sinaptofisina y cromogranina) no pueden considerarse como marcadores de los tumores del plexo nervioso autónomo (GANT).

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Achard C. H., Loeper M. Manual de Anatomía Patológica. Editorial P. Salvat. Barcelona 1918; Cap.7; pg. 362.
2. Aschoff L. Tratado de Anatomía Patológica. Editorial Labor. Barcelona 1934; Cap.XII; pg.797.
3. Hamperl H. Tratado de patología general y anatomía patológica. Editorial Labor. Barcelona 1950; Sección E; pg.488.
4. Golden T., Stout A. P. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. Surg. Gynecol. Obstet. 1941; 73: 784-810.
5. Knapp R. H., Wick M. R., Goellner J.R. Leiomyoblastomas and their relationship to other smooth-muscle tumors of the gastrointestinal tract. An electron-microscopic study. Am. J. Surg. Pathol. 1984; 8:449-461.
6. Martin J. F., Bazin P., Feroldi J., Cabanne F. Tumeurs myoïdes intra-murales de l'estomac: considérations microscopiques à propos de 6 cas. Ann. Anat. Pathol. (Paris) 1960; 5: 484-97.
7. Stout A. P. Bizarre smooth muscle tumors of the stomach. Cancer 1962; 14: 400-9.
8. Suster S. Gastrointestinal stromal tumors. Sem. Diagn. Pathol.

1996; 13:297-313.

9. Smithwick W., Wiesecker J. L., Leand P. M. Leiomyoblastoma: Behaviour and prognosis. Cancer 1969; 24:996-1003.

10. Lavin Pl, Hadju S. I., Foote F. W. Gastric and extragastric leiomyoblastomas: Clinicopathologic study of 44 cases. Cancer 1972; 29: 305-311.

11. Ming S. C. Tumors of the esophagus and stomach. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C. 1973; Fascicle 7, pg. 215-28.

12. Welch J. P. Smooth muscle tumors of the stomach. Am. J. Surg. 1975; 130: 279-85.

13. He L. J., Wang B. S., Chen C. C. Smooth muscle tumours of the digestive tract: Report of 160 cases. Br. J. Surg. 1988; 75: 184-186.

14. Sommers S. C. Gastric smooth muscle, nerve sheath, and related tumors. In: Rotterdam H., Pathology of the stomach and duodenum. Enterline HT eds, New York: Springer-Verlag 1989; pg.257-285.

15. Basson M. D., Modlin I. M., Flynn S. D. Current clinical and pathologic perspectives on gastric stromal tumors. Surg. Gynecol.



Obstet. 1992; 175: 477-489.

16. Spiliotis J., Scopa C. D., Kyriakopoulou D. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: A ten year experience. Eur. J. Surg. Oncol. 1992; 18:580-84.

17. Halpin R., Thomson S. R., Caterall N., Haffejee A. A. Smooth muscle tumors of the stomach: Clinicopathological aspects. J. R. Coll. Surg. Edinb. 1993; 38: 23-27.

18. Mazur M. T., Clark H. B. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. Am. J. Surg. Pathol. 1983; 7: 507-19.

19. Herrera G. A., De Moraes H. P., Grizzle W. E., Han S. G. Malignant small bowel neoplasm of enteric plexus differentiation (plexosarcoma): Light and electron microscopic study confirming the origin of the neoplasm. Dig. Dis. Sci. 1984; 29: 275-84.

20. Walker P., Dvorak A. M. Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor: Ultrastructural evidence for a newly recognized entity. Arch. Pathol. Lab. Med. 1986; 110: 309-16.

21. Walsh N. M. G., Bodurtha A. Auerbach's myenteric plexus. A possible site of origin for gastrointestinal stromal tumors in Von Recklinghausen's neurofibromatosis. Arch. Pathol. Lab. Med. 1990; 114: 522-525.

22. Herrera G. A., Cerezo L., Jones J. E., Sack J., Grizzle W. E., Pollack J., Lott R. L. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: Plexosarcomas. Arch. Pathol. Lab. Med. 1989; 113: 846-53.
23. Yagihashi S., Kimura M., Kurotaki H. Gastric submucosal tumors of neurogenic origin with neuroaxonal and schwann cell elements. J. Pathol. 1987; 153: 41-50.
24. Antonioli D. A. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: Expanding the spectrum of gastrointestinal stromal tumors. Arch. Pathol. Lab. Med. 1989; 113: 831-33.
25. Pinedo-Moraleda F. P., Martinez M. A., Ballestín C. B., Vargas J. V. Gastrointestinal autonomic nerve tumours: a case report with ultrastructural and immunohistochemical studies. Histopathology 1992; 20: 323-29.
26. Min K. W. Small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers: clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural investigations. Am. J. Surg. Pathol. 1992; 16: 145-155.
27. Lawers G. Y., Erlandson R. A., Casper E. S., Brennan M. F., Woodruff J. M. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: a clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 12 cases. Am. J. Surg. Pathol. 1993; 17: 887-97.

28. Mcleod C. B., Tsokos M. Gastrointestinal autonomic nerve tumor. Ultrastruct. Pathol. 1991; 15: 49-51.
29. Thomas J. R., Mrak R. E., Libuit N. Gastrointestinal autonomic nerve tumor presenting as high grade sarcoma: Case report and review of the literature. Dig. Dis. Sci. 1994; 39: 2051-55.
30. Segal A., Carello S., Caterina P. Gastrointestinal autonomic nerve tumors: A clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 10 cases. Pathology 1994; 26: 439-447.
31. Kodet R., Snajdauf J. M., Smelhaus V. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: A case report with electron microscopic and immunohistochemical analysis and review of the literature. Pediatric Pathol. 1994; 14: 1005-1016.
32. Melnick P. J. Metastasizing leiomyoma of the stomach. Am. J. Cancer 1932; 16: 890-902.
33. Starr G. F., Dockerty M. B. Leiomyomas and leiomyosarcomas of the small intestine. Cancer 1955; 8:101-111.
34. Berg J., McNeer G. Leiomyosarcoma of the stomach: A clinical and pathological study. Cancer 1960; 13: 25-33.
35. Pike A., Lloyd R. V., Appelman H. Cell markers in

gastrointestinal stromal tumors: An immunohistochemical study. Hum. Pathol. 1988; 19:830-34.

36. Saul S. H., Rast M.L., Brooks J. J. The immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors: Evidence supporting an origin from smooth muscle. Am. J. Surg. Pathol. 1987; 11(6): 464-473.

37. Liu L. W., Farraway L., Berezin J., Huizing J. D. Interstitial cell of Cajal: mediators of communication between circular and longitudinal muscle layers of canine colon. Cell Tissue Res. 1998; 294: 69-79.

38. Kindblom L. G., Remotti H. E., Aldenborg F., Meis-Kindblom J. M. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. Am. J. Pathol. 1998; 152: 1259-69.

39. Franquemont D. W. Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. Am. J. Clin. Pathol. 1995; 103: 41-47.

40. Tsusumi Y., Kubo H. Immunohistochemistry of desmin and vimentin in smooth muscle tumors of the digestive tract. Acta Pathol. Jpn. 1988; 38: 455-69.

41. Battifora H. Assesment of antigen damage in

immunohistochemistry: The vimentin internal control. Am. J. Clin. Pathol. 1991; 96: 669-671.

42. Tsukada T., Tippers D., Gordon D., Ross R., Gown A. M. HHF-35, a muscle-actin-specific monoclonal antibody, I: Immunocytochemical and biochemical characterization. Am. J. Pathol. 1987; 126: 51-60.

43. Tsukada T., McNutt M. A., Ross R. Gown A. M. HHF-35, a muscle-actin-specific monoclonal antibody II: Reactivity in normal, reactive and neoplastic human tissues. Am. J. Pathol. 1987; 127: 389-402.

44. Lerma E., Oliva E., Tugues D., Prat J. Stromal tumors of the gastrointestinal tract: a clinicopathological and ploidy analysis of 33 cases. Virchows Arch. 1994; 424:19-24.

45. Franquemont D. W., Frierson H. F. Muscle differentiation and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. Am. J. Surg. Pathol. 1992; 16(10): 947-54.

46. Newman P. L., Wadden C., Fletcher C. D. M. Gastrointestinal stromal tumours: correlation of immunophenotype with clinicopathological features. J. Pathol. 1991; 164: 107-117.

47. Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: An immunohistochemical study of cellular differentiation. Am. J.

Clin. Pathol. 1988; 89: 601-610.

48. Paterno E., Avagnina A., Simian S., Elsner B. Immunohistochemical identification of mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract. Medicina (Buenos Aires) 1986; 46: 657-61.

49. Daimaru Y., Kido H., Hshimoto H., Enjoji M. Benign schwannoma of the gastrointestinal tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study. Hum. Pathol. 1988; 19: 257-64.

50. Chen W. Y. K., Yang A. H., Liu H.C. Spindle cell stromal tumors of gastrointestinal tract: a histological and immunohistochemical study. Chin. Med. J. 1991; 47: 219-227.

51. Hurliman J., Gardiol D. Gastrointestinal stromal tumours: An immunohistochemical study of 165 cases. Histopathology 1991;19: 311-320.

52. Persson S., Kindblom L. G., Angervall L., Tisell L. E. Metastasizing gastric epithelioid leiomyosarcomas (leiomyoblastomas) in young individuals with long-term survival. Cancer 1992; 70: 721-32.

53. Fukada T., Ohnishi Y., Watanabe H., Kaneko H., Suzuki T. Dedifferentiated leiomyosarcoma of the intestinal tract: Histological, ultrastructural and immunohistochemical

examinations. Virchows Arch. (A) 1992;420: 313-320.

54. Thompson E. M., Evans D. J. The significance of PGP 9.5 in tumours: An immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. Histopathology 1990; 17: 175-77.

55. Fujimori T., Hirayama D., Gotoh A. Different origin of leiomyoblastoma by immunohistochemical study. Gastroenterol. Jpn. 1992; 27: 187-90.

56. Marco V., Muntal T., Targarona E., Marco C. Gastrointestinal stromal tumors: Immunohistochemical study. Lab. Invest. 1989; 60: 57A.

57. Moyana T., Friersen R., Tan L. K. Colorectal smooth-muscle tumors: A pathobiologic study with immunohistochemistry and histomorphometry. Arch. Pathol. Lab. Med. 1991; 115: 1016-1021.

58. Ma C. K., Amin M. B., Kintanar E., Linden M. D., Zarbo R.J. Immunohistologic characterization of gastrointestinal stromal tumors: a study of 82 cases compared with 11 of leiomyomas. Mod. Pathol. 1993; 6: 139-44.

59. Van de Rijn M., Hendrickson M. R., Bouse R. V. CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. Hum. Pathol. 1994; 25: 766-771.

60. Watanabe H., Jass J. R., Sobin L. H. Histological typing of oesophageal and gastric tumours. 2nd Ed. Berlin: Springer-Verlag 1990: 28-30.
61. Monihan J. M., Carr N. J., Sobin L. H. CD34 immunoexpression in stromal tumours of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatoses. Histopathology 1994; 25: 469-73.
62. Appelman H. D., Helwig E. B. Cellular leiomyomas of the stomach in 49 patients. Arch. Pathol. Lab. Med. 1977; 101:373-380.
63. Miettinen M., Virolainen M., Maarit-Sarlomo-Rikala. Gastrointestinal stromal tumors: Value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. Am. J. Surg. Pathol. 1995; 19: 207-16.
64. Ojanguren I., Ariza A., Navas-Palacios J. J. Gastrointestinal autonomic nerve tumor: Further observations regarding an ultrastructural and immunohistochemical analysis of six cases. Hum. Pathol. 1996; 27: 1311-18.
65. Erlandson R. A., Klimstra D. S., Woodruff J. M. Subclassification of gastrointestinal stromal tumors based on evaluation by electron microscopy and immunohistochemistry. Ultrastruct. Pathol. 1996; 20(4): 373-93.



66. Weiss S. W., Nikoloff B. J. CD34 is expressed by a distinctive cell population in peripheral nerve, nerve sheath tumors, and related lesions. Am. J. Surg. Pathol. 1993; 17: 1039-45.

67. Sarlomo-Rikala M., Kovatich A. J., Barusevicius A., Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. Mod. Pathol. 1998; 11: 728-34.

68. Suster S., Sorace D., Moran C. A. Gastrointestinal stromal tumors with prominent myxoid matrix. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of nine cases of a distinctive morphologic variant of myogenic stromal tumor. Am. J. Surg. Pathol. 1995; 19(1):59-70.

69. Gabella G.: Structure of muscles and nerves in the gastrointestinal tract. En Johnson L. R. : Physiology of the gastrointestinal tract. 2nd Ed. New York, Raven Press 1987; pg. 335-381.

70. Bishop A. E., Carlei F., Lee V. Combined immunostaining of neurofilaments, neuron specific enolase, GFAP and S-100: A possible means for assessing the morphological and functional status of the enteric nervous system. Histochemistry 1985; 82: 93-97.

71. Weiss S. W., Langloss J. M., Enzinger F. M. Value of S-100

protein in the diagnosis of soft tissue tumors, with particular reference to benign and malignant Schwann cell tumors. Lab. Invest. 1983; 49: 229-33.

72. Brown E. F., Banner B. F., Gould V. E. Differential diagnosis of gastrointestinal schwannomas and leiomyomas: a detailed histologic study with electron microscopic correlation. Lab. Invest. 1984; 50: 7A.

73. Burns D. K., Silva F. G., Forde K. A. Primary melanocytic schwannoma of the stomach: evidence of dual melanocytic and schwannian differentiation in an extra-axial site in a patient without neurofibromatosis. Cancer 1983; 52: 1432-38.

74. Dahl D., Chi N. H., Miles L. E. Glial fibrillary acidic protein in Schwann cells: fact or artifact? J. Histochem. Cytochem. 1982; 30: 912-3.

75. Memoli V. A. Glial fibrillary acidic protein immunoreactivity in peripheral nerve sheath tumors. Ultrastruct. Pathol. 1984; 7: 269-71.

76. Schaldenbrand J. D., Appelman H.D. Solitary solid stromal gastrointestinal tumours in von Recklinghausen's disease with minimal smooth muscle differentiation. Hum. Pathol. 1984; 15: 229-232.

77. Kay S., Still W. J. S. A comparative electron microscopic study of a leiomyosarcoma and bizarre leiomyoma (leiomyoblastoma) of the stomach. Am. J. Clin. Pathol. 1969; 52:403-13.
78. Welsh R. A., Meyer A. T. Ultrastructure of gastric leiomyoma. Arch. Pathol. 1969; 87: 71-81.
79. Salazar H., Totten R. S. Leiomyoblastoma of the stomach: an ultrastructural study. Cancer 1970; 25: 176-85.
80. Hadju S. I., Erlandson R. A., Paglia M. A. Light and electron microscopic study of a gastric leiomyoblastoma. Arch. Pathol. 1972; 93: 36-41.
81. O'Brien S. E., Shier K. J. Leiomyoblastoma of the stomach. Can. J. Surg. 1974; 17: 105-110.
82. Cornog J. L. Gastric leiomyoblastoma: a clinical and ultrastructural study. Cancer 1974; 34: 711-19.
83. Roth J. A., Carter H., Costabile D. An unusual multifocal leiomyosarcoma of the stomach: a light and electron microscopic study. Hum. Pathol. 1978; 9: 345-51.
84. Nevalainen T. J., Linna M. I. Ultrastructure of gastric leiomyosarcoma. Virchows Arch. A 1978; 379: 25-33.

85. Weiss R. A., Mackay B. Malignant smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: an ultrastructural study of 20 cases. Ultrastruct. Pathol. 1981; 2: 231-40.
86. Mackay B., Ro J., Floyd C., Ordoñez N. G. Ultrastructural observations on smooth muscle tumors. Ultrastruct. Pathol. 1987; 11: 593-607.
87. Nance K., Reddick R. L. Epithelioid leiomyosarcoma of the small intestine with oncocytic change. Arch. Pathol. Lab. Med. 1987; 111: 1181-2.
88. Schurch W., Skalli O., Seemayer T. A., Gabbiani G. Intermediate filament proteins and actin isoforms as markers for soft tissue tumors differentiation and origin: I. Smooth muscle tumors. Am. J. Pathol. 1987; 128: 91-103.
89. Miller K. A., Rubnitz M. E., Roth S. I. Late recurrence (33 years) of a gastric epithelioid stromal tumor (leiomyoblastoma) with low malignant potential. Arch. Pathol. Lab. Med. 1988; 112: 86-90.
90. Zukerberg R. L., Cinti S., Dickersin G. R. Mitochondria as a feature of smooth muscle differentiation: a study of 70 smooth muscle tumors. J. Submicrosc. Cytol. Pathol. 1990; 22: 335-44.
91. Byard R. W., Barr J. R., Naidoo S. P., McCaughey W. T. E.

Gastric stromal tumors with epithelioid features: clinicopathological features of 22 cases. Surg. Pathol. 1990; 3: 281-88.

92. Hagan C., Zukerberg L. R., Bhan A. K., Dickersin G. R. Epithelioid "smooth muscle" tumors: an immunohistochemical and ultrastructural profile. Mod. Pathol. 1991; 4: 5A.

93. Ishizaki Y., Tada Y., Ishida T. Leiomyosarcoma of the small intestine associated with von Recklinghausen's disease: Report of a case. Surgery 1992; 111: 706-10.

94. Floyd C., Ro J., Mackay B., Ordoñez N. Gastrointestinal stromal tumors: immunohistochemical and electron microscopic studies on 50 cases. Lab. Invest. 1987; 56: 24A.

95. Goyal R. K., Crist J. R. Neurology of the gut. En Sleisenger M., Fordtran J. S. eds. Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management. 4th ed. Philadelphia. Saunders 1989: pg. 21-52.

96. Baumgarten H. G., Holstein A. F., Owman C. H. Auerbach's plexus of mammals and man: electron microscopic identification of three different types of neuronal processes in myenteric ganglia of the large intestine from rhesus monkeys, guinea-pigs and man. Z. Zellforsch 1970; 106: 376-97.

97. Dhimes P., López Carreira M., Ortega M. P., García H., Martínez González M. A., Ballestín C. Gastrointestinal autonomic nerve tumours and their separation from other gastrointestinal stromal tumours: an ultrastructural and immunohistochemical study of seven cases. Virchows Arch. (A) 1995; 426: 27-35.
98. Min K. W. Skeinoid fibers: An ultrastructural marker of neurogenic spindle cell tumors. Ultrastruct. Pathol. 1991; 15: 603-611.
99. Appelman H. D. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: what we know that Stout didn't know. Am. J. Surg. Pathol. 1986; 10(suppl 1): 83-99.
100. Min K. W., Hague A., Katzman F., Valestin R., Song J. Bizarre leiomyoblastoma of ileum: report of case with electron microscopy. Iowa Med. 1979; 14: 357-60.
101. Min K. W. Skeinoid fibers: an ultrastructural marker for neurogenic spindle cell tumors. Ultrastruct. Pathol. 1991; 15: 603-11.
102. Tsang W. Y. W. Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumors: An underrecognized group of gastrointestinal stromal neoplasms. Adv. Anat. Pathol. 1994; 1: 21-28.
103. Brainard J. A., Goldblum J. R. Stromal tumors of the jejunum

and ileum: a clinicopathologic study of 39 cases. Am. J. Surg. Pathol. 1997; 21(4): 407-16.

104. Dickersin G. R. The electron microscopic spectrum of nerve sheath tumors. Ultrastruct. Pathol. 1987; 11: 103-106.

105. Erlandson R. A. Peripheral nerve sheath tumors. Ultrastruct. Pathol. 1985; 9: 113-22.

106. Cooper P. N., Quirke P., Hardy G.J., Dixon M.F. A flow cytometric, clinical and histological study of stromal neoplasms of the gastrointestinal tract. Am. J. Surg. Pathol. 1992; 16(2): 163-70.

107. Appelman H. D., Helwig E. B. Gastric epithelioid leiomyoma and leiomyosarcoma (leiomyoblastoma). Cancer 1976; 38: 708-712.

108. Evans H. L. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. A study of 56 cases followed for a minimum of 10 years. Cancer 1985; 56: 2242-50.

109. Federspiel B. H., Sobin L. H., Helwig E. B., Mikel U. V., Bahr G. H. Morphometry and citophotometric assessment of DNA in smooth muscle tumors (leiomyomas and leiomyosarcomas) of the gastrointestinal tract. Anal. Quant. Cytol. Histol. 1987; 9: 105-114.

110. Kiyabu M. T., Bishop P. C., Parker J. W., Turner R. R., Fitzgibbons P. L. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract. Flow cytometric quantitation of DNA and nuclear antigen content and correlation with histologic grade. Am. J. Surg. Pathol. 1988; 12: 954-60.
111. Ng E. H., Pollock R. E., Romsdahl M. M. Prognostic implication of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. Cancer 1992; 69: 1334-41.
112. Ranchod M., Kempson R. L. Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneum. A pathologic analysis of 100 cases. Cancer 1977; 39: 255-62.
113. Roy M., Sommers S. C. Metastatic potential of gastric leiomyosarcoma. Pathol. Res. Pract. 1989; 185: 874-7.
114. Tsushima K., Rainwater L. M., Goellner J. R., van Heerden J. A., Lieber M. M. Leiomyosarcoma and benign smooth muscle tumors of the stomach: nuclear DNA patterns studied by flow cytometry. Mayo Clin. Proc. 1987; 62: 275-80.
115. Bollman R. DNA-Zytometric myogener Tumoren. Pathologe 1991; 12: 270-4.
116. Van Steenberg W., Kojima T., Geboes K. Gastric leiomyoblastoma with metastases to the liver: A 36 year follow-up



study. Gastroenterology 1985; 89: 875-81.

117. Ballarini C., Intra M., Ceretti A. P., Prestipino F., Bianchi F. M., Sparacio F., Berh E., Perrone S., Silva F. Gastrointestinal stromal tumors: A "benign" tumor with hepatic metastasis after 11 years. Tumori 1998; 84: 78-81.

118. Tworek J. A., Appelman H. D., Singleton T. R., Greenson J. K. Stromal tumors of the jejunum and ileum. Mod. Pathol. 1996; 9: 379A.

119. Ueyama T., Guo K., Hashimoto H., Daimaru Y., Enjoji M. A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. Cancer 1992; 69: 947-55.

120. Kimura H., Yonemura Y., Kadoya N. Prognostic factors in primary gastrointestinal leiomyosarcoma: A retrospective study. World J. Surg. 1991; 15: 771-7.

121. Seremetis M. G., Lyons W. S., De Guzman V. C. Leiomyomata of the esophagus. An analysis of 838 cases. Cancer 1976; 38: 2166-77.

122. Akwari O. E., Dozois R. R., Weiland L. H., Bearhrs D. J. Leiomyosarcoma of the small and large bowel. Cancer 1978; 42: 1375-84.

123. Farrugia G., Chung H.K., Grant C. S. Leiomyosarcoma of the stomach: determinants of long-term survival. Mayo Clin. Proc. 1992; 67: 533-536.
124. Haque S., Dean P. J. Stromal neoplasms of the rectum and anal canal. Hum. Pathol. 1992; 23: 762-67.
125. McGrath P. C., Neifeld J. P., Lawrence W. Gastrointestinal sarcomas: Analysis of prognostic factors. Ann. Surg. 1987; 206: 706-10.
126. Shiu M. H., Farr G. H., Papachristou D. N. Myosarcomas of the stomach: Natural history, prognostic factors and management. Cancer 1982; 49: 177-87.
127. Goldblum J. R., Appelman H. D. Stromal tumors of the duodenum: A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. Am. J. Surg. Pathol. 1995; 19: 71-80.
128. Yu C. C. W., Fletcher C. D. M., Newman P. L. A comparison of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining, nucleolar organizing region (AgNOR) staining, and histological grading in gastrointestinal stromal tumours. J. Pathol. 1992; 166: 147-52.
129. Morgan B. K., Compton C., Talbert M. Benign smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract: A 24-year experience. Ann.

Surg. 1990; 63-66.

130. Carrillo R., Candia A., Rodriguez J. L., Caz V. Prognostic significance of DNA ploidy and proliferative index (MIB-1 index) in gastrointestinal stromal tumors. Hum. Pathol. 1997; 28: 160-65.

131. Lindsay P. C., Ordoñez N., Raaf J. H. Gastric leiomyosarcoma: Clinical and pathological review of fifty patients. J. Surg. Oncol. 1981; 18: 399-421.

132. Moral Moral G., Gil Piedra F., Velasco Oses A., Seco Gil J. L., de la Plaza Galindo M., Santamaria Garcia J. L. Stromal tumors of the digestive tract: Prognostic value of mitotic index". Rev. Esp. Enferm. Dig. 1998; 90:335-44.

133. Cunningham R. E., Federspiel B. H., McCarthy W. F., Sobin L. H., O'Leary T. J. Predicting prognosis of gastrointestinal smooth muscle tumors: Role of clinical and histologic evaluation, flow cytometry and image cytometry. Am. J. Surg. Pathol. 1993; 17(6): 588-594.

134. Kimura O., Kaibara M., Tamura H. Comparative study on the nuclear DNA content of leiomyoma, leiomyoblastoma and leiomyosarcoma of the stomach and the small intestine. Jpn. J. Surg. 1981; 11: 428-32.

135. Tsushima K, Stanhope C. R., Gaffey T. A. Uterine leiomyosarcomas and benign smooth muscle tumors: Usefulness of nuclear DNA patterns studied by flow cytometry. Mayo Clin. Proc. 1988;63: 248-255.
136. Hiruki T. , Wolber R. A., Owen D. A. Proliferating cell nuclear antigen is not a useful prognostic indicator for gastrointestinal stromal tumors. Mod. Pathol. 1993; 6:47A.
137. Amin M. B., Ma C. K., Linden M. D., Kubus J. J., Zarbo R. J. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors: correlation with mitotic count and clinical outcome. Am. J. Clin. Pathol. 1993; 100: 428-32.
138. Sbaschnig R. J., Cunningham R. E., Sobin L. H. Proliferating cell nuclear antigen immunohistochemistry in the evaluation of gastrointestinal smooth-muscle tumors. Mod. Pathol. 1994; 7: 180-83.
139. Ray R., Tahan S. R., Andrews C. Stromal tumors of the stomach: Prognostic value of the PCNA index. Mod. Pathol. 1994; 7: 26-30.
140. Franquemont D. W., Frierson H. F. Proliferating cell nuclear antigen immunoreactivity and prognosis of gastrointestinal stromal tumors. Mod. Pathol. 1995; 8: 473-77.

141. Rose D. S. C., Maddox P. H., Brown D. C. Which proliferation marker for routine immunohistology? A comparison of five antibodies. J. Clin. Pathol. 1994; 47: 1010-14.
142. Gerdes J., Li L., Schueter C. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. Am. J. Pathol. 1991; 138: 867-73.
143. Gerdes J., Becker M. Key G. Immunohistological detection of tumor growth fraction (Ki-67 antigen) in formalin-fixed and routinely processed tissues. J. Pathol. 1992; 168: 85-87.
144. Brown D. C., Catter K. C. Monoclonal antibody Ki-67. Its use in histopathology. Histopathology 1990; 17: 489-503.
145. Gerdes J. An immunohistological method for estimating cell growth fractions in rapid histopathological diagnosis during surgery. Int. J. Cancer 1985; 35: 169-171.
146. McGurkin J. F., Doria M., Dawson P. J., Karrison T., Stein H. O., Franklin W. A. Assessment of tumor cell kinetics by immunohistochemistry in carcinoma of breast. Cancer 1987; 59: 1744-50.
147. Sahin A. A., Ro, J. Y., El Naggar A. K., Wilson P. L., Teague K., Blick M., Ayala A. G. Tumor proliferative fraction in

solid malignant neoplasms. A comparative study of Ki-67 immunostaining and flow cytometric determinations. Am. J. Clin. Pathol. 1991; 96: 512-19.

148. Cattorette G., Becker M. H., Key G., Duchrow M., Schluter G., Galle J., Gerdes J. Monoclonal antibody against recurrent parts of the Ki-67 antigen (MIB-1 and MIB-3) detects proliferating cells in immunne-processed formalin-fixed paraffin sections. J. Pathol. 1992; 168: 357-363.

149. Ma C. K., De Peralta M. N., Amin M. B., Linden M. D., Dekovich A. A., Kubus J. J., Zarbo R. J. Small intestinal stromal tumors. A clinicopathologic study of 20 cases with immunohistochemical assessment of cell differentiation and the prognostic role of proliferation antigens. Am. J. Clin. Pathol. 1997; 108: 641-51.

150. International Commitee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. N. Engl. J. Med. 1991; 324: 424-8.

151. Reynolds E. S. The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. J. Cell. Biol. 1963; 17: 208-12.

152. Abraira V., Zaplana J. Paquete de procesamientos estadísticos PRESTA Rev 1991. Fondo de Investigaciones

Sanitarias. Madrid 1991.

153. Kaplan E. L., Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. J. Am. Stat. Assoc. 1958; 53: 457-81.

154. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistic arising in its consideration. Cancer Chemother. Rep. 1966; 50: 163-70.

155. Cox D. R. Regression models and life tables. J. R. Stat. Soc. (B) 1972; 34: 187-220.

156. Domenech J. M. Una panorámica de las técnicas estadísticas multivariantes. Universidad autónoma de Barcelona. Barcelona 1992.

157. Christensen E. Multivariate survival analysis using Cox's regresion model. Hepatology 1997; 7: 1346-58.

158. Schuffler M.D. Neuromuscular abnormalities of small and large intestine. En Whitehead R. Gastrointestinal and oesophageal pathology. Second Edition. Ed. Churchill Livingstone. London 1995. Chap. 22; pg. 407-8.

159. Stach W. Der Plexus entericus extremus des Dickdarms und seine Beziehungen zuden Interstitiellen Zellen Cajal. Z. Mikrosk. Anat. Forsch. 1972; 85: 245-272.

160. Rumessen J.J., Peters S., Thuneberg L. Light and electron microscopical studies of interstitial cells of Cajal and muscle cells of the submucosal border of human colon. Lab. Invest. 1993; 68:481-495.
161. Ham A. W., Cormack D. H. Tratado de histología. Ed. Interamericana. Octava edición. Segunda reimpresión. Madrid 1985. Pg. 750-775.
162. Chadwick E. G., Connor E. J., Hanson I. C. Tumors of smooth muscle origin in HIV-infected children. JAMA 1990; 263: 3182-84.
163. Lukash W.M., Johnson R. B. Gastrointestinal neoplasms in von Recklinghausen's disease. South Med. J. 1969; 62: 1237-39.
164. Davis G. B., Berk R. N. Intestinal neurofibromas in von Recklinghausen's disease. Am. J. Gastroenterol. 1973; 60: 410-15.
165. Hjerstad B. M., Sobin L. H., Helwig E. B. Stromal tumors of the gastrointestinal tract: myogenic or neurogenic?. Am. J. Surg. Pathol. 1987; 11(5): 383-86.
166. River L., Silverstein J., Tope J. W. Benign neoplasms of the small intestine : A critical comprehensive review with reports of 20 new cases. Int. Abstr. Surg. 1956; 102:1-38.
167. Sivak M. W., Sullivan B. H., Farmer R. G. Neurogenic tumors



of the small intestine: Review of the literature and report of a case with endoscopic removal. Gastroenterology 1975; 68: 374-380.

168. Ricci A., Ciccarelli O., Cartun R. W., Newcomb P. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 patients with small intestinal leiomyosarcoma: limited utility of immunofenotyping. Cancer 1987; 60: 1790-9.

169. Ishida T., Wada I., Horiuchi H., Oka T., Machinami R. Multiple small intestinal stromal tumors with skeinoid fibers in association with neurofibromatosis I (von Recklinghausen's disease). Pathol Int. 1996; 46(9): 689-95.

170. Carney J. A. The triad of gastric epithelioid leiomyosarcoma, pulmonary chondroma and functioning extra-adrenal paraganglioma: A five year review. Medicine 1983, 62: 159-69.

171. Perez-Atayde A. R., Shamberger R. C., Kozakewich H. W. P. Neuroectodermal differentiation of the gastrointestinal tumors in the Carney triad. Am. J. Surg. Pathol. 1993; 17(7): 706-714.

172. Tortella B. J., Matthews J. B., Antonioli D. A., Dvorak A. M., Silen W. Gastric autonomic nerve (GAN) tumor and extra-adrenal paraganglioma in Carney's triad. A common origin. Ann. Surg. 1987; 205: 221-5.

173. Wang B. Y., Brandwein M. S., Gordon R. E., Chahinian P. A., Straucher J. A., Harpaz N. Gastrointestinal autonomic nerve tumor of the colon: A case report with immunohistochemical and ultrastructural studies. Int. J. Surg. Pathol. 1998; 6: 171-76.
174. Chang M. S., Choe G., Kim W. H., Kim Y. I. Small intestinal stromal tumors: A clinicopathologic study of 31 tumors. Pathol. Int. 1998; 48 (5):341-7.
175. Nemer F. D., Stoeckinger J. M., Evans T. Smooth muscle rectal tumours: a therapeutic dilemma. Dis. Colon Rectum 1977; 12: 405-413.
176. Haratake J., Horie A., Higashi T. Gastric leiomyosarcoma with massive myxoid degeneration: A histochemical and ultrastructural study. Acta Pathol. Jpn. 1986; 36: 439-47.
177. Shek T. W. H., Luk I. S. C., Loong F., Ip P., Ma L. Inflammatory cell-rich gastrointestinal autonomic nerve tumor. An expansion of its histologic spectrum. Am. J. Surg. Pathol. 1996; 20(3): 325-31.
178. Kepes J. J., Zacharias D. L. Gangliocytic paragangliomas of the duodenum. Cancer 1971; 27: 61-70.
179. Reed R. J., Caroca P. J. Jr., Haskin J. C. Gangliocytic paraganglioma. Am. J. Surg. Pathol. 1977; 1: 207-1216.

180. Dahl E. V., Waughn J. M., Dahlin D. C. Gastrointestinal ganglioneuromas. Am. J. Pathol. 1957; 33: 953-966.
181. Appelman H. D. Stromal tumors of the esophagus, stomach and duodenum. En Pathology of the esophagus, stomach and duodenum. Contemporary issue in surgical pathology, vol.4, New York, Churchill-Livingstone 1984, 198.
182. Daibo M., Hirota T., Itabashi M. Study of the six cases of neurogenic sarcomas of the stomach. Prog. Dig. Endosc. 1984; 24: 157-162.
183. Mizuta M., Nakajima T., Itabashi M. A case report of neurogenic sarcoma of the stomach. Jpn. J. Clin. Oncol. 1981; 11: 127-131.
184. Shimoda T., Sano R., Ozaki T. Statistical study and pathology of the non-epithelial tumors of the gastrointestinal tracts. Ito. Cho. 1975; 10: 877-883.
185. Dodd L. G., Nelson R. D., Mooney E. E., Gottfried M. Fine-needle aspiration of gastrointestinal stromal tumors. Am. J. Clin. Pathol. 1998; 109: 439-43.
186. Das D. K., Pant C. S. Fine needle aspiration cytologic diagnosis of gastrointestinal tract lesions: a study of 78 cases. Acta Cytol. 1994; 38: 723-29.

187. Wiersema M. J., Wiersema L. M., Khustro Q. Combined endosonography and fine-needle aspiration cytology in the evaluation of gastrointestinal lesions. Gastrointest. Endosc. 1994; 40: 199-206.
188. Dahl I., Hagmar B., Angervall L. Leiomyosarcoma of soft tissue: a correlative cytological and histological study of 11 cases. Acta Pathol. Microbiol. Immunol. Scand. A. 1981; 38: 759-63.
189. Mikami T., Terada T., Nakamura K., Okayasu I. The gastric hypercellular microleiomyoma as a precursor lesion for clinical gastrointestinal stromal tumors. Hum. Pathol. 1997; 28: 1355-60.
190. Pike A., Appelman H., Lloyd R. Differentiation of gut stromal tumors: an immunohistochemical study. Lab. Invest. 1986; 54: 50A.
191. Rast M. L., Saul S. H., Brooks J.J. Immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors. Lab. Invest. 1986; 54: 51A.
192. Civin C. I. Strauss L. C., Brovall C., Fackler M. J., Schwartz J. F., Shaper J. H. Antigenic analysis of hematopoiesis, III: a hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. J. Immunol. 1984; 133: 157-65.

193. Katz F. E., Tindle R., Sutherland D. R., Greaves M. F. Identification of a membrane glycoprotein associated with haematopoietic progenitor cell. Leuk. Res. 1985; 9:191-98.
194. Tindle R. W., Nichols R. A. B., Chan L., Campana D., Catovsky D., Birnie G. D. A novel monoclonal antibody BI-3C5 recognizes myeloblasts and non-B non-T lymphoblasts in acute leukemias and CGL blasts crises, and reacts with immature cells in normal bone marrow. Leuk. Res. 1985; 9: 1-9.
195. Andrews R. G., Singer J. W., Bernstein I. D. Monoclonal antibody 12-8 recognizes a 115-Kd molecule present on both unipotent and multipotent hematopoietic colony-forming cells and their precursors. Blood 1986; 67:842-845.
196. Watt S. M., Karhi K., Gatter K. Distribution and epitope analysis of the cell membrane glycoprotein (HPCA-1) associated with human hemopoietic progenitor cells. Leukemia 1987; 1: 417-26.
197. Fina L., Moolgaard H. V., Robertson D. Expression of CD34 gene in vascular endothelial cells. Blood 1990; 75: 2417-2426.
198. Nickoloff B. J. The human progenitor cell antigen (CD34) is localized on endothelial cells, dermal dendritic cells, and perifollicular cells in formalin-fixed normal skin, and on proliferating endothelial cells and stromal spindle-shaped cells

in Kaposi's sarcoma. Arch. Dermatol. 1991; 127: 523-29.

199. Kuzu I., Bicknell R., Harris A. L., Jones M., Gatter K. C., Mason D. Y. Heterogeneity of vascular endothelial cells with relevance to diagnosis of vascular tumours. J. Clin. Pathol. 1992; 45: 143-48.

200. Simmons P. J., Torok-Storb b. CD34 expression by stromal precursors in normal human adult bone marrow. Blood 1991; 78: 2848-53.

201. Cohen P. R., Rapini R. P., Farhood A. L. Expression of the human hematopoietic progenitor cell antigen CD34 in vascular and spindle cell tumors. J. Cutan. Pathol. 1993; 20: 15-20.

202. Kutzner H. Expression of the human progenitor cell antigen CD34 (HPCA-1) distinguishes dermatofibrosarcoma protuberans from fibrous histiocytoma in formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. J. Am. Acad. Dermatol. 1993; 28: 613-617.

203. Sirgi K. E., Wick M. R., Swanson P. E. B72.3 and CD34 immunoreactivity in malignant epithelioid soft tissue tumors. Am. J. Surg. Pathol. 1993; 17: 179-185.

204. Arber D. A., Kandalaft P. L., Mehta P., Battifora H. Vimentin-negative epithelioid sarcoma. Am. J. Surg. Pathol. 1993; 17: 302-307.

205. Perrone T., Sibley R. K., Rosai J. Duodenal gangliocytic paraganglioma: An immunohistochemical and ultrastructural study and a hypothesis concerning its origin. Am. J. Surg. Pathol. 1985; 9: 31-43.
206. Scheithauer B. W., Nora F. E., LeChago J. Duodenal gangliocytic paraganglioma: clinicopathologic and immunocytochemical study of 11 cases. Am. J. Clin. Pathol. 1986; 86: 559-65.
207. Hamid Q. A., Bishop A. E., Rode J. Duodenal gangliocytic paragangliomas: a study of ten cases with immunocytochemical neuroendocrine markers. Hum. Pathol. 1986; 17: 1151-1157.
208. Cooney T., Sweeney E. C. Paraganglioneuroma of the duodenum: An evolutionary hybrid? J. Clin. Pathol. 1978; 31: 233.
209. Konok G. P., Sanchez-Cassis G. Gangliocytic paraganglioma of the duodenum. Can. J. Surg. 1979; 22: 173-4.
210. Kermarec J., Duplay H., Lesbros F. Paraganglioma gangliocytique de duodenum: Une observation avec étude ultrastructurale. Arch. Anat. Cytol. Pathol. 1976; 24: 261-4.
211. Guarda L. A., Ordonez N. G., del Junco G. W. Gangliocytic paraganglioma of the duodenum: an immunocytochemical study. Am. J. Gastroenterol. 1983; 78: 794-7.

212. Erlandson R. A. Diagnostic transmission electron microscopy of tumors with clinicopathological, immunohistochemical and cytogenetic correlations. Ed. Raven Press. New York, 1995.
213. Appelman H. D., Helwig E. B. Sarcomas of the stomach. Am. J. Clin. Pathol. 1977; 67: 2-10.
214. El-Naggar A. K., Ro J. Y., McLemore D. Gastrointestinal stromal tumors: DNA flow-cytometric study of 58 patients with at least five years of follow-up. Mod. Pathol. 1989; 2: 511-15.
215. Dougherty M., Compton T., Talbert M., Wood W. Sarcomas of the gastrointestinal tract: separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. Ann. Surg. 1991; 214: 569-74.
216. Goldblum J. R. DNA ploidy and proliferative index in gastrointestinal stromal tumors (letter). Hum. Pathol. 1998; 29: 102.
217. Devita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 2nd Ed. Philadelphia. JB Lippincott, 1985: pg.30-5.
218. Omura G. A., Blessing J. A., Major F. A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: A Gynecologic Oncology Group study. J. Clin. Oncol. 1985; 3: 1240-45.



219. Choi T. K., Ng A., Wong J. Doxorubicin, dicarbazine, vincristine and cyclophosphamide in the treatment of advanced gastrointestinal leiomyosarcoma. Cancer Treat. Rep. 1985; 69: 443-444.

220. Hannigan E. V., Freedman R. S., Elder K. W., Rutledge F. N. Treatment of uterine sarcoma with vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide. Gynecol. Oncol. 1983; 15: 224-29.

221. Ludwig D. J., Traverso L. W. Gut stromal tumors and their clinical behavior. Am. J. Surg. 1997; 173(5): 390-4.

222. Palmer E. D. Benign intramural tumors of the stomach: A review with special reference to gross pathology. Medicine (Baltimore) 1951; 30: 81-181.

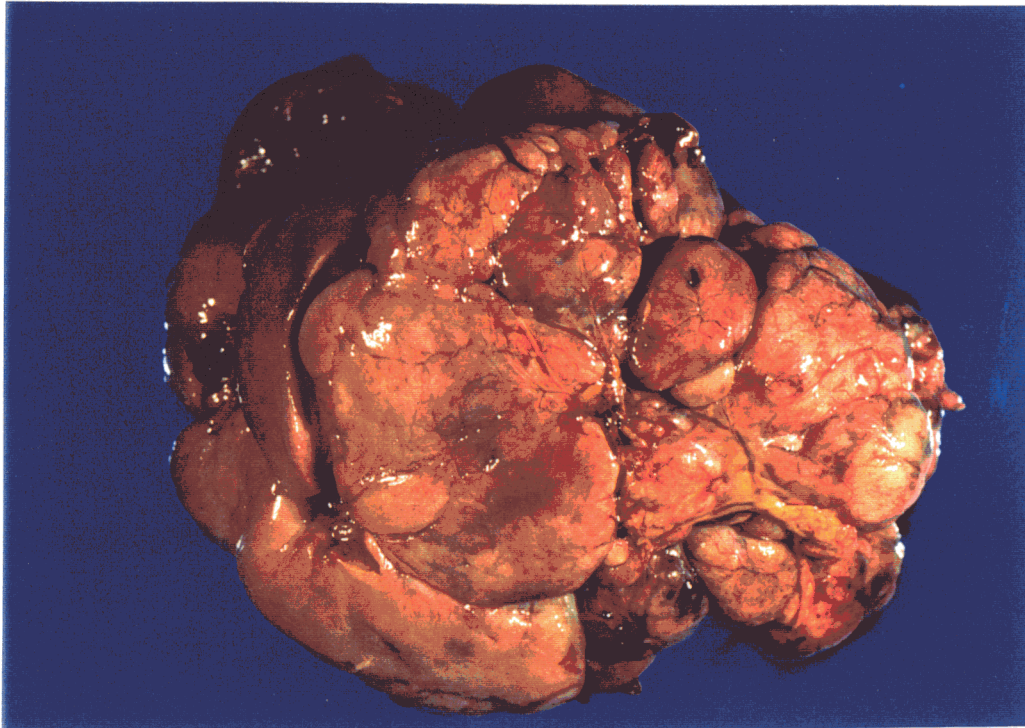
223. Antonioni C., Forgiarini O., Chiara A., Briani G., Belmonte P., Zucconelli R., Fiaccavento G., Sacchi G. Stromal tumor of the ileum (GIST) at the same time as a renal carcinoma. Description of a case and review of the literature. Pathologica 1998; 90: 160-4.

224. Bedikian A. Y., Kankhanian N., Valdivieso M.: Sarcoma of the stomach.: Clinicopathologic study of 43 cases. J. Surg. Oncol. 1980; 13: 121-127.

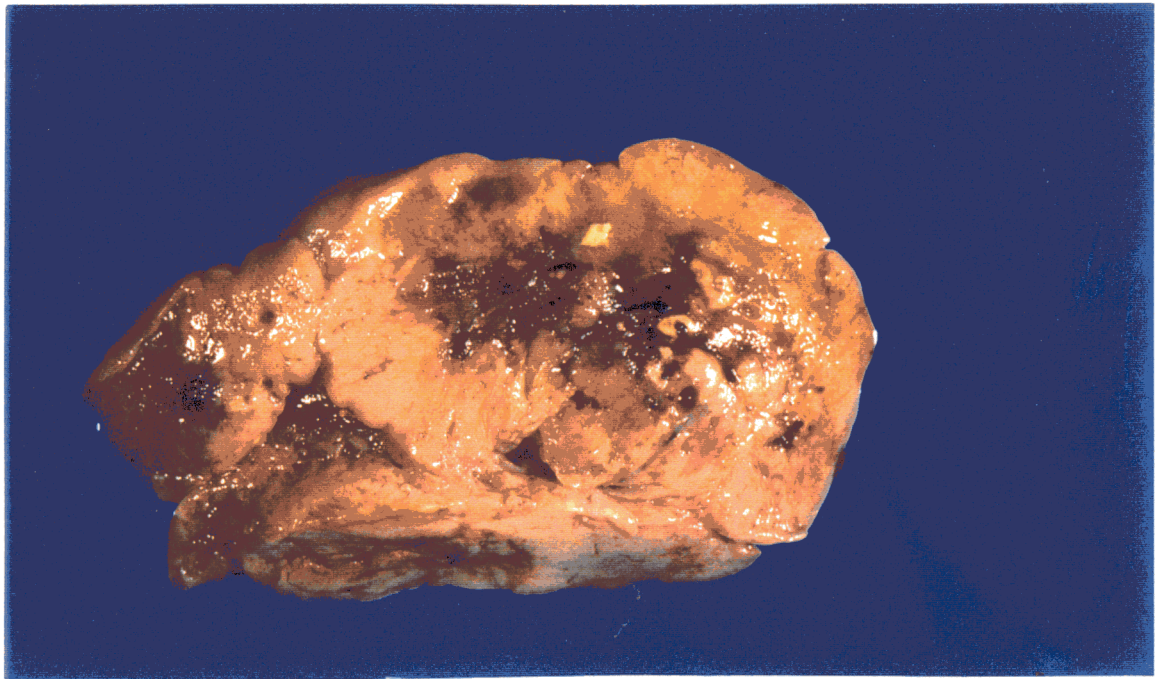
225. Yuki M., Yokota K., Okuyama S. Cell proliferation and cell

death (apoptosis) as indices differentiating malignant from benign gastrointestinal myogenic tumors. Nippon Shokakibyo Gakkeu Zasshi 1995; 92: 206-216.

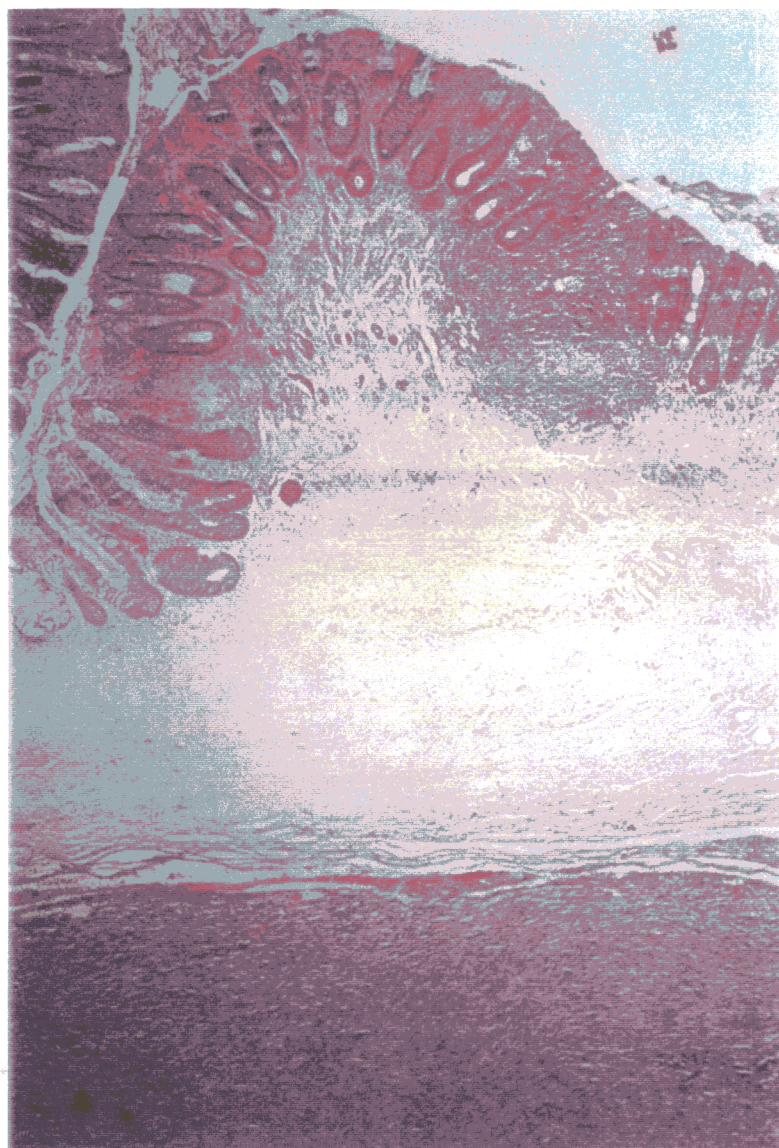
## **ICONOGRAFIA**



**FIGURA 1.** Imagen macroscópica de un enorme GIST de localización mesentérica que medía 23 cms. de diámetro (CASO 29).

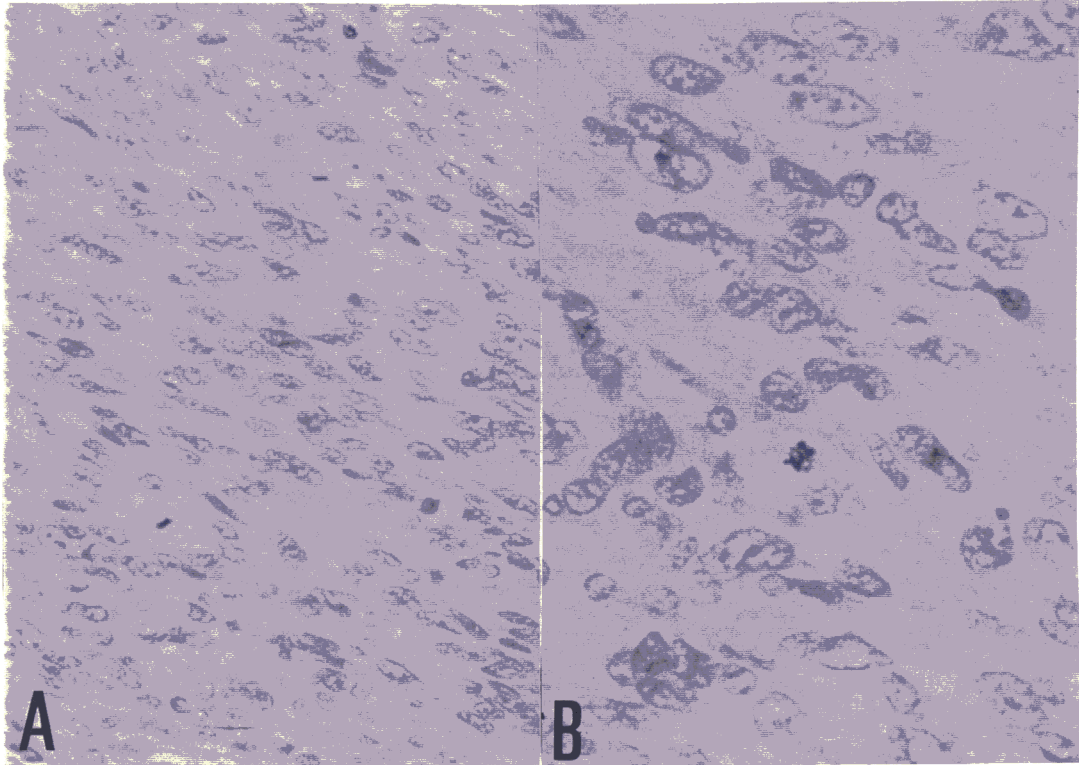


**FIGURA 2.** Imagen macroscópica tras la sección del mismo tumor en el que se observan amplias áreas de necrosis y hemorragia.



*FIGURA 3. Imagen a pequeño aumento de un tumor submucoso situado en intestino delgado (H&E 20x).*





**FIGURA 4.** Histopatología de un GIST con celularidad predominantemente fusiforme; A: H&E 200x y B: H&E 400x. En ambas imágenes se observan claras figuras de mitosis.

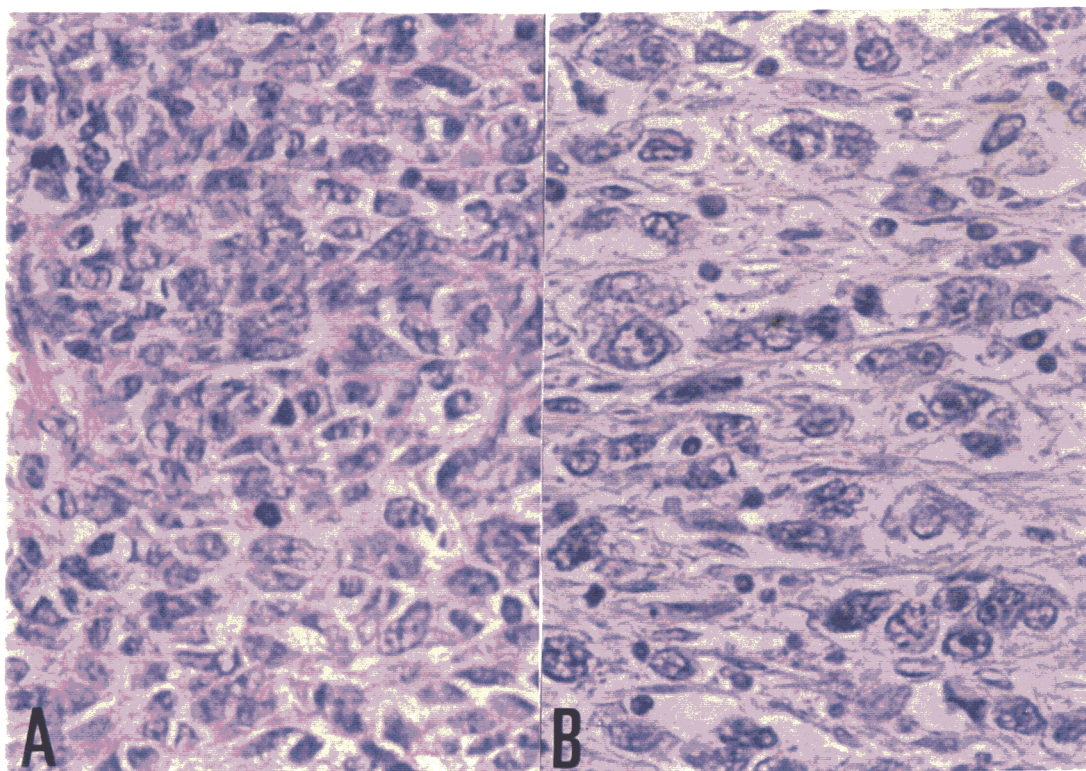
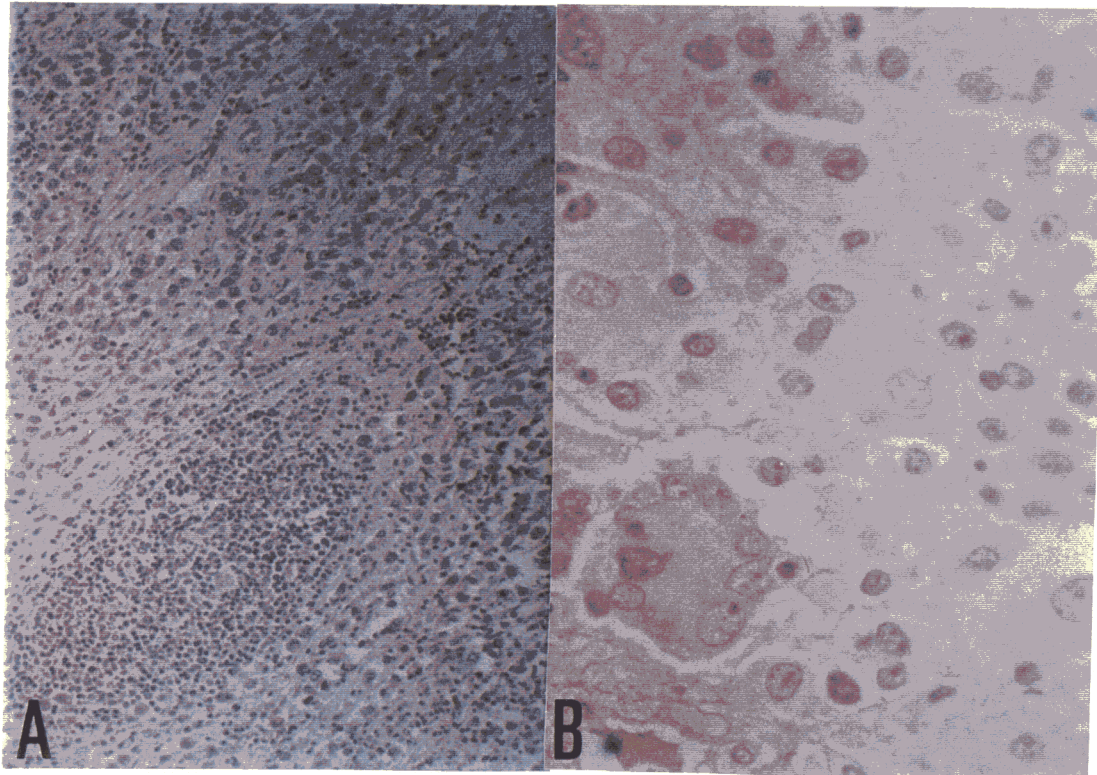
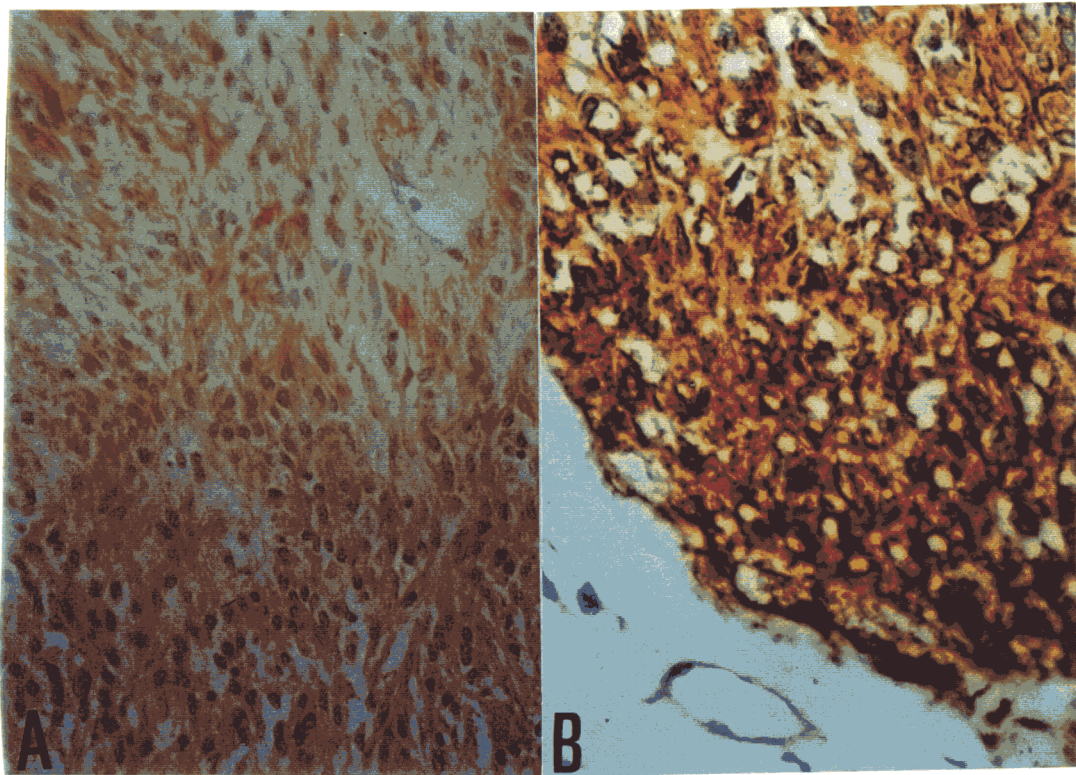


FIGURA 5. GIST con celularidad predominantemente epitelioide; A: H&E 200x; B: H&E 400x.



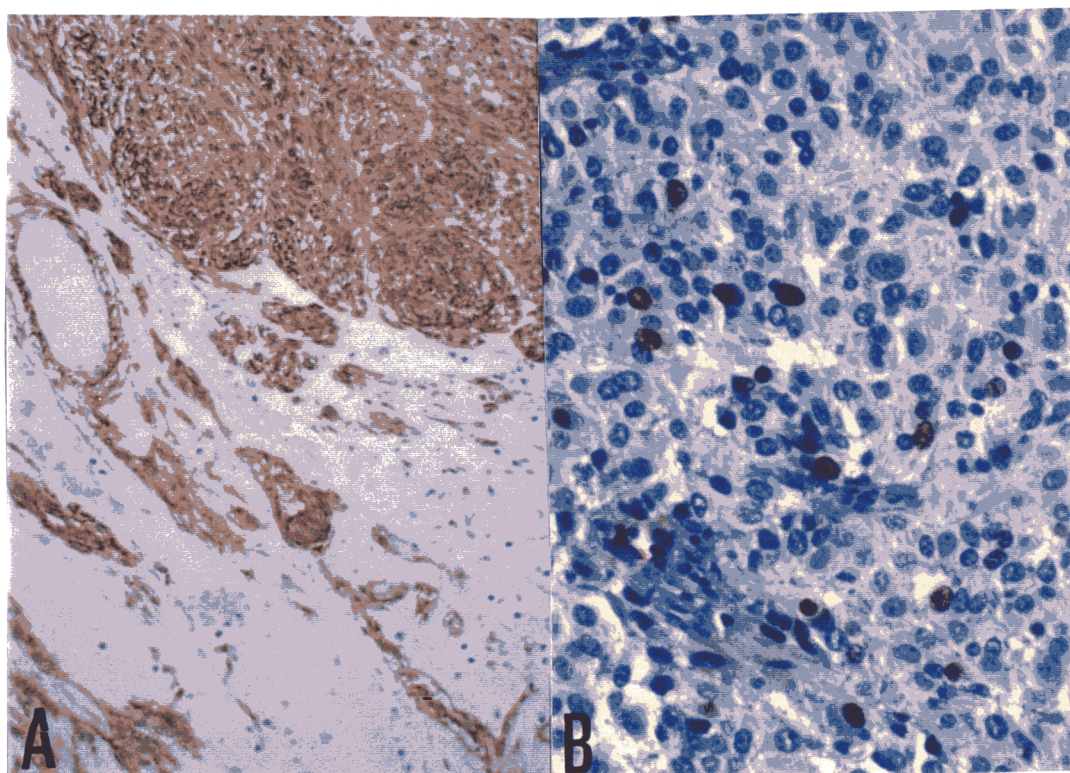


**FIGURA 6.** Hallazgos ocasionales en un GIST. A: Infiltrado linfocitario marcado (CASO 20) (H&E 100x). B: Presencia de células gigantes multinucleadas (CASO 8) (H&E 400x).

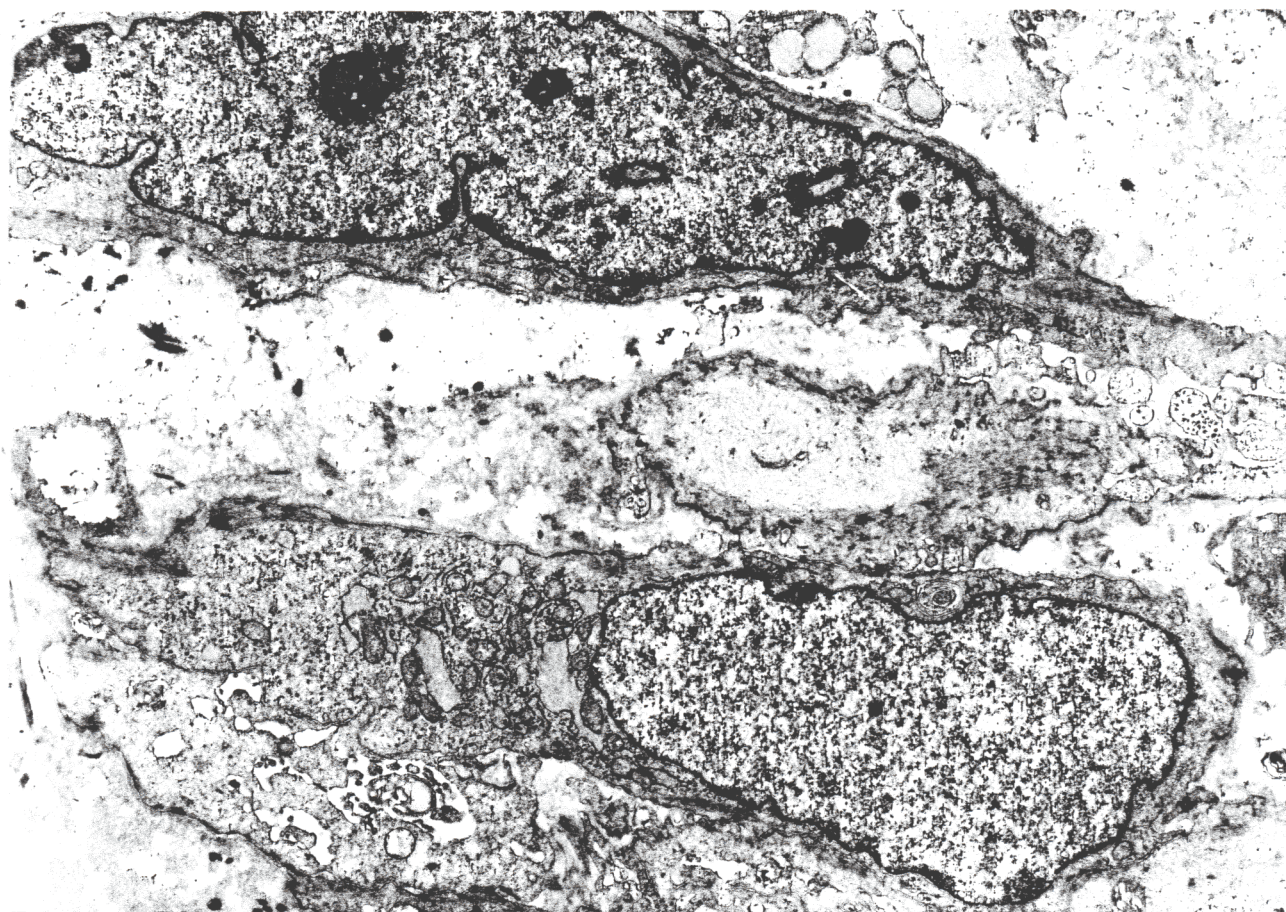


**FIGURA 7.** Inmunohistoquímica de los GISTs. A: Amplio marcaje con vimentina de las células tumorales en un tumor de predominio fusocelular (CASO 17); B: Positividad para actina-músculo específica en un tumor con predominio epitelioides (CASO 8).



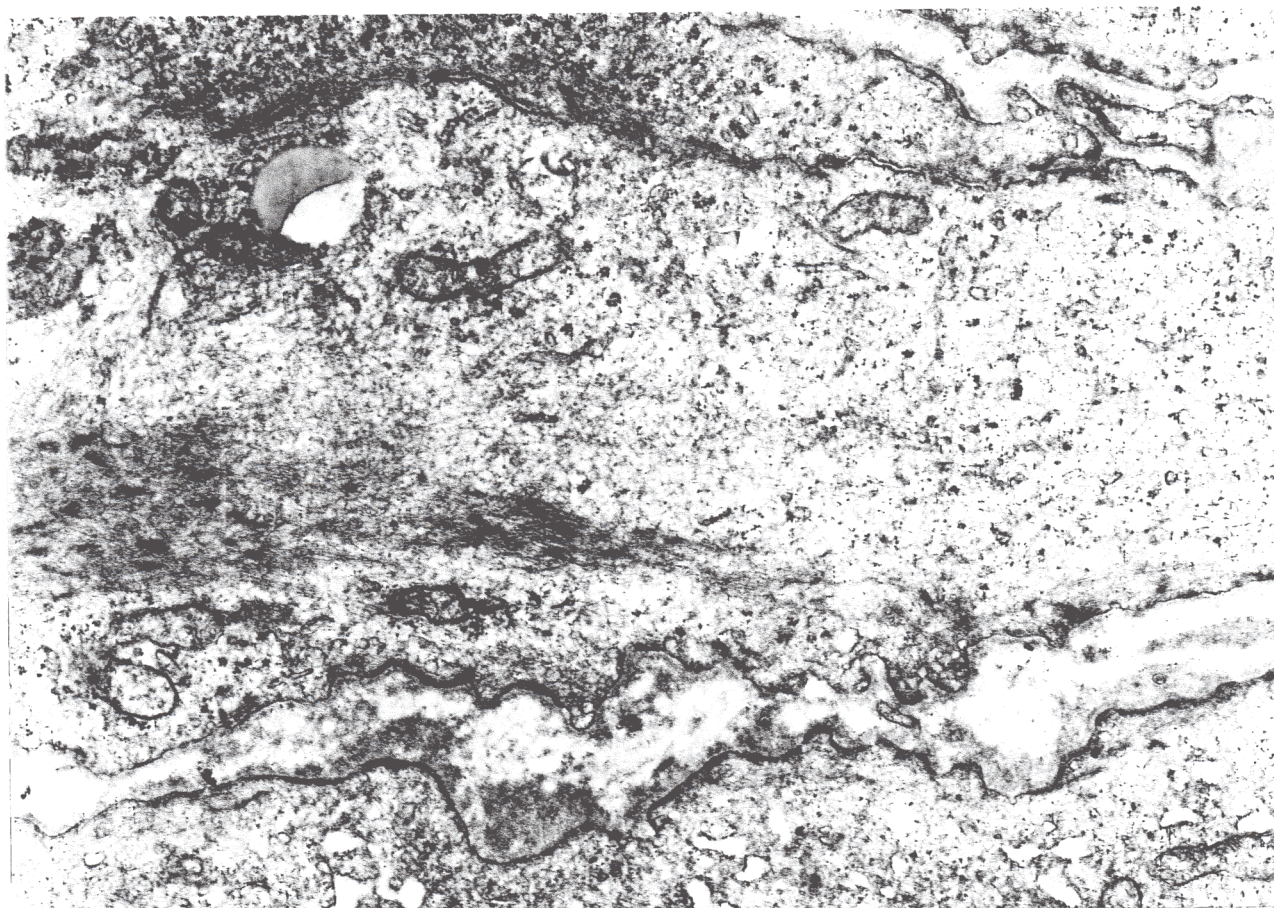


**FIGURA 8.** Inmunohistoquímica de los GISTs. A: Positividad para CD34 (100x) (CASO 6); B: Clara positividad nuclear para Ki67 en un caso con bajo índice de proliferación (<33%) (200)(CASO 10).



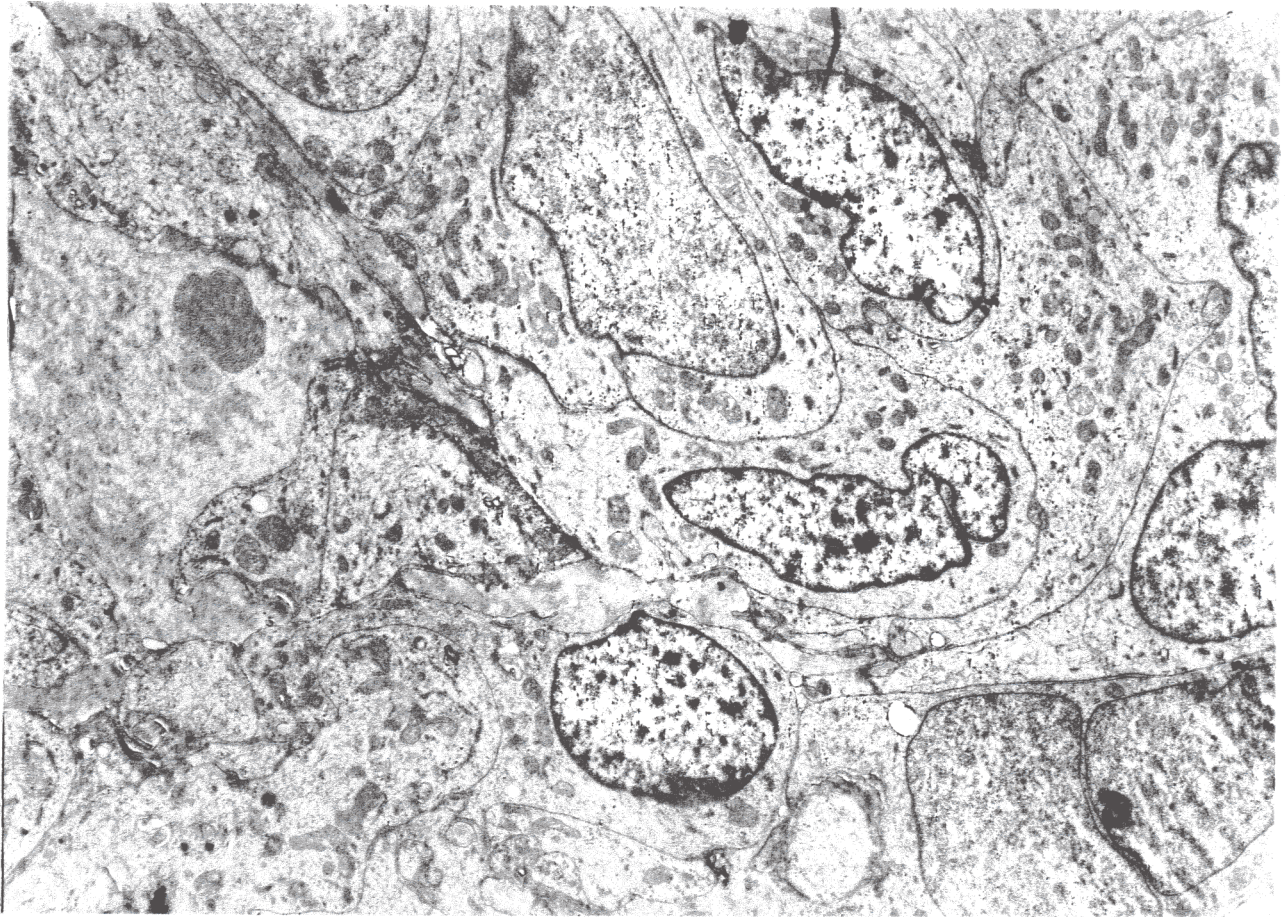
**FIGURA 9.** Ultraestructura de los GISTs. Leiomiosarcoma. Panorámica que muestra células fusiformes con lámina externa, y filamentos finos con cuerpos densos adosados a membranas basales con placas basales evidentes. Obsérvense los núcleos indentados. (12000 aumentos).





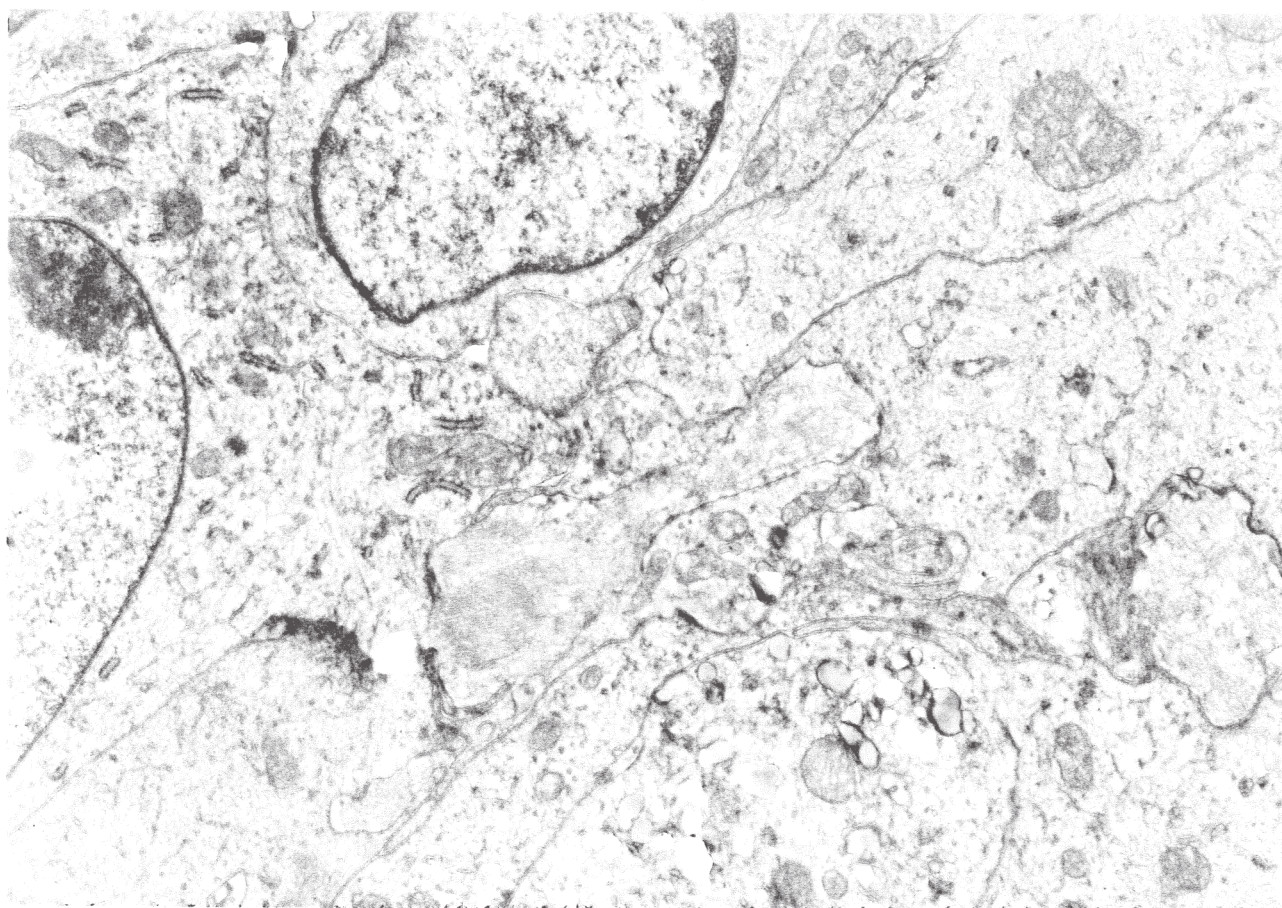
**FIGURA 10.** Ultraestructura de los GISTs. Leiomiosarcoma. Detalle del citoplasma celular donde se observan filamentos finos con cuerpos densos, placas basales, uniones primitivas y presencia de lámina externa. (25000 aumentos).



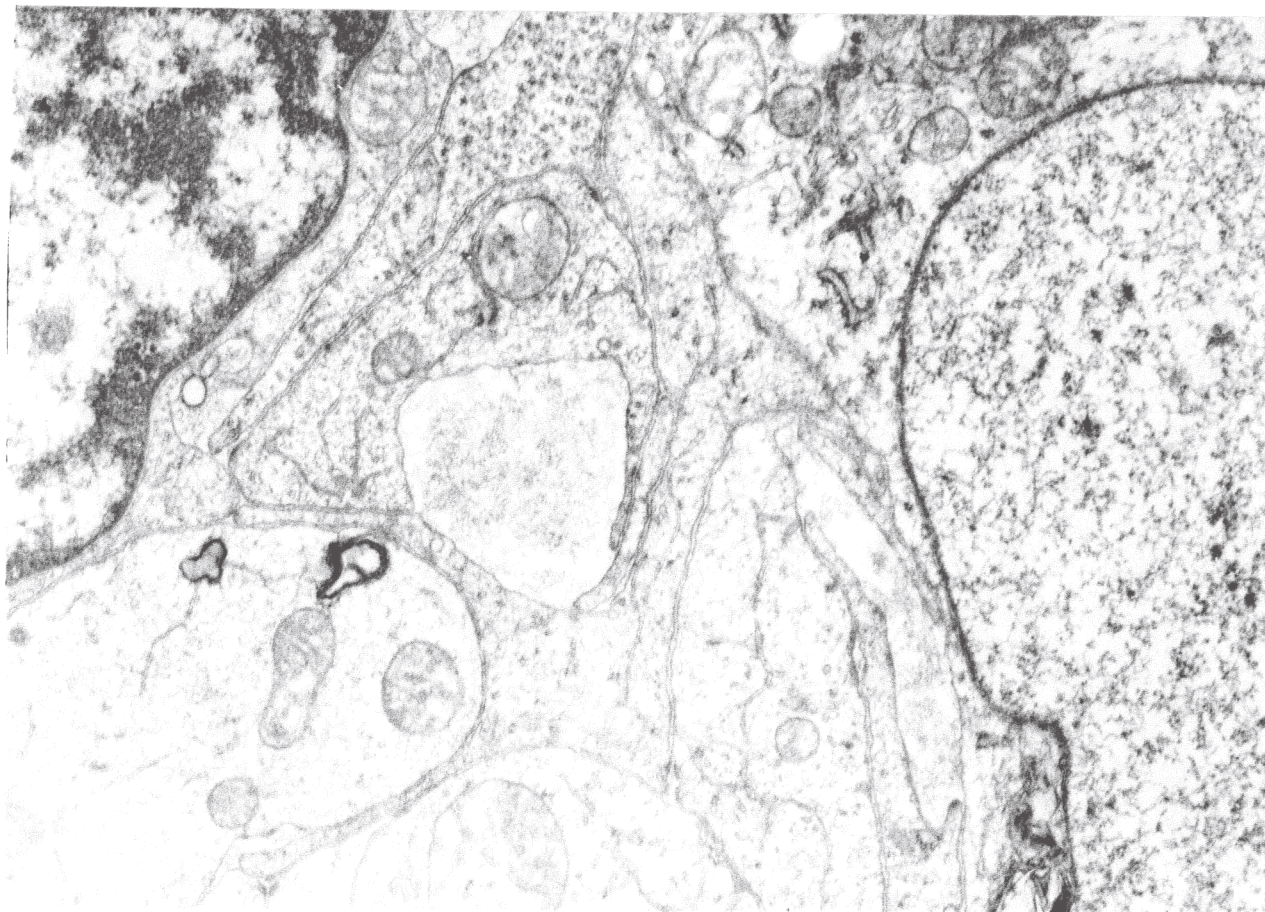


**FIGURA 11.** Ultraestructura de los GISTs. GIST NOS. Panorámica que muestra la presencia de múltiples prolongaciones dendríticas en las células tumorales. y escasa matriz extracelular. (8000 aumentos).



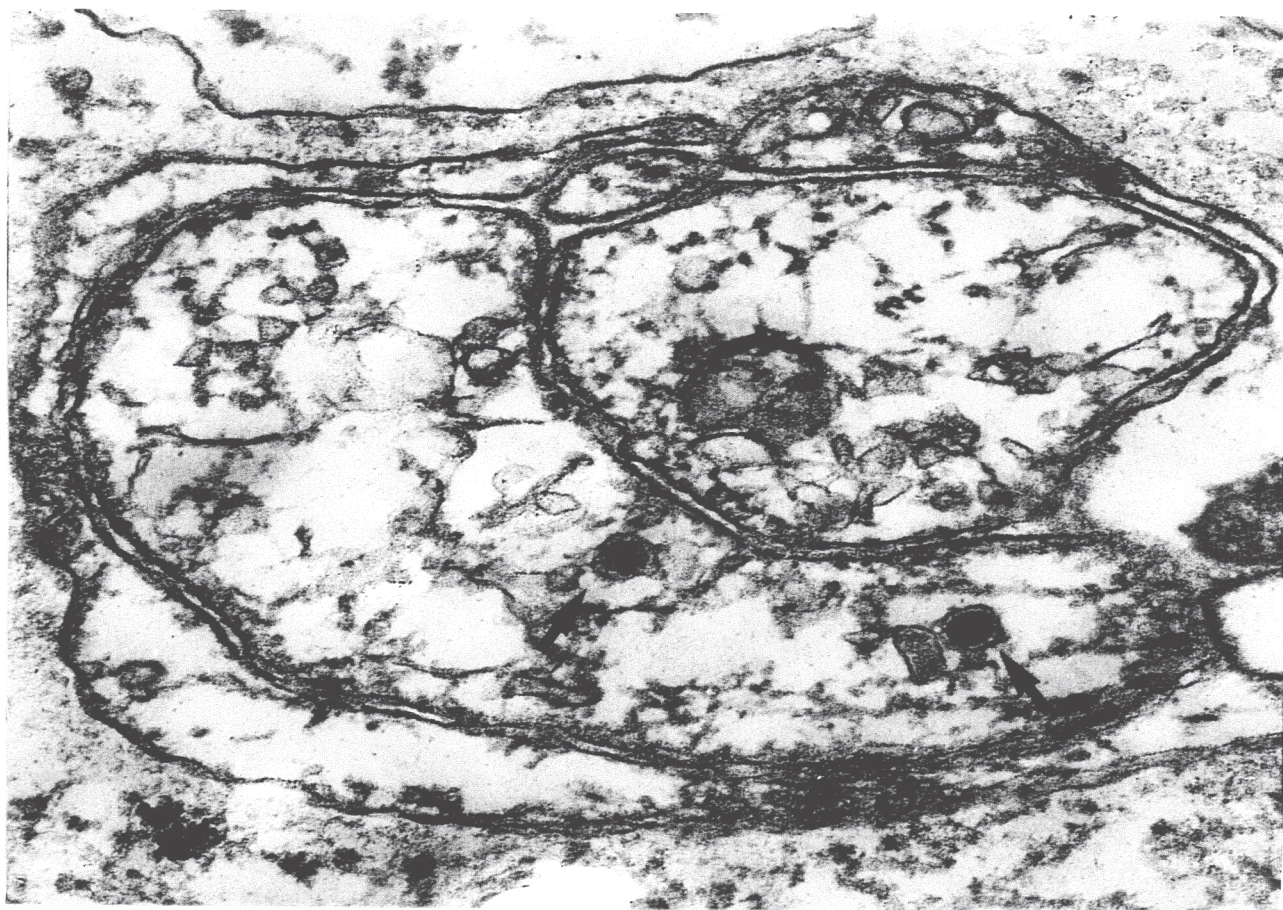


**FIGURA 12.** Ultraestructura de los GISTs. GIST NOS. Detalle de las prolongaciones interdigitadas con uniones primitivas. Se observa una gran cantidad de filamentos intermedios. (19.900 aumentos).



**FIGURA 13.** Ultraestructura de los GISTs. GIST NOS. Conglomerado de prolongaciones interdigitadas. No se observan otros rasgos de diferenciación. (25.600 aumentos).





**FIGURA 14.** Ultraestructura de los GISTs. GANT. Prolongaciones citoplasmáticas de tipo dendrítico en cuyo interior se observa claramente la presencia de gránulos neurosecretorios (flechas). (64.000 aumentos).





**FIGURA 15.** Ultraestructura de los GISTs. GANT. Detalle de las prolongaciones tipo dendrítico con uniones de tipo primitivo y gránulos neurosecretorios. (66.000 aumentos).